UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 51

Contribution à l'Etude de l'ICTÈRE du SOLIPÈDE NOUVEAU-NÉ

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

PIERRE CADÉAC

né le 27 Octobre 1926, à Cazaril-de-Montréjeau

Président : M. TAPIE, *professeur à la Faculté de Médecine*

Assesseurs : M. DARRASPEN, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

M. LASSERRE, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Palais
TOULOUSE

1949

Contribution à l'Etude de L'ICTÈRE du SOLIPÈDE NOUVEAU-NÉ

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1949 N° 51

Contribution à l'Etude

de l'ICTÈRE du SOLIPÈDE NOUVEAU-NÉ

THÈSE

pour le Doctorat Vétérinaire

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

par

PIERRE CADÉAC

né le 27 Octobre 1926, à Cazaril-de-Montréjeau

Président : M. TAPIE, *professeur à la Faculté de Médecine*

Assesseurs : M. DARRASPEN, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

M. LASSERRE, *professeur à l'Ecole Vétérinaire*

IMPRIMERIE PARISIENNE

16, Place du Palais

TOULOUSE

—

1949

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
Directeurs honoraires	CUILLÉ.
	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

PROFESSEURS

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie Pathologique, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du Bétail	BERTHELON.
Maladies Microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

AGRÉGÉS

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.
Zootechnie	LADRAT.

CHEFS DE TRAVAUX

Pathologie du Bétail	TOURNUT.
Maladies Microbiennes	LAUTIÉ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Pisciculture et maladies des Poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEIS ET AMICIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

de la Faculté de Médecine.

Pour le très grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de notre Jury de Thèse.

A NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Pour la grande bonté qu'il nous a toujours témoignée.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Pour sa haute bienveillance.

AVANT-PROPOS

Ce modeste travail termine une des étapes de notre vie. Instruits par l'âge et l'expérience, nos maîtres nous ont montré comment il fallait aller par la vie, nous ont enseigné notre métier.

Qu'ils en soient tous remerciés, en particulier nos maîtres de l'Ecole Vétérinaire de Toulouse.

Nos remerciements iront tout d'abord à M. le Professeur DARRASPEN et M. l'agrégé R. FLORIO, qui, après nous avoir suggéré l'idée de ce travail, l'ont dirigé et mené à bonne fin. Sans eux, nous n'aurions pas abouti.

Le D[r] A. SAINT-MARTIN, de Niort, qui nous a si aimablement accueilli, nous a montré la foi avec laquelle on doit entreprendre notre métier. Son expérience en la matière nous a éclairé sur le sujet de notre travail. Nous avons trouvé auprès de lui, de nombreuses idées sur la question et un large champ d'investigations (observations 9 à 15 et 22 à 28). Il ne sera pas oublié.

Les D[rs] J. SAINT-MARTIN, de Castelnau-Magnoac, et H. CAMBOURS, de Lannemezan, nous ont offert amicalement leur clientèle comme terrain d'expérience (observations 15 à 20 et 5 à 9).

Qu'ils reçoivent ici nos remerciements.

INTRODUCTION

Anémie apyrétique et progressive, hémolyse rapide signée par l'ictère et parfois l'hémoglobinurie, tels sont les symptômes majeurs d'une maladie du nouveau-né, qui atteint à la fois, en vétérinaire, le muleton et le poulain.

La maladie se répète, en général, chez les produits consécutifs d'une même jument. Celle-ci semble devenir inapte à la production des jeunes. On la dit « tachée ».

Une récente découverte de pathologie humaine, celle du facteur Rhésus, a jeté un jour nouveau sur l'étio-pathogénie de la maladie, jusqu'alors mal connue ou mal interprétée.

Cependant, tous les problèmes n'ont pas reçu leur solution.

Etant donné la grande part qui revient à la mère dans l'étiologie de la maladie, nous avons recherché s'il n'existait pas chez elle une affection capable de provoquer la maladie du jeune, ou d'y contribuer. Nous avons rencontré chez un certain nombre de celles-ci, une insuffisance hépatique plus ou moins grave; c'est l'objet de la première partie de notre travail.

D'autre part, notre région subpyrénéenne, étant un centre d'élevage du mulet en particulier, nous avons cru

utile d'étudier les questions thérapeutique et prophylactique, en particulier la répercussion d'un traitement efficace de cette insuffisance hépatique sur le devenir du jeune. Ces résultats sont rapportés dans la deuxième partie.

Nous avons essayé, non pas d'éclaircir ce problème, mais de l'étudier impartialement, d'apporter des éléments méconnus, et, enfin, nous l'espérons, d'ouvrir des horizons nouveaux.

PREMIÈRE PARTIE

ETIO - PATHOGENIE
DE L'ICTERE DU SOLIPEDE NOUVEAU-NE

I. HISTORIQUE

C'est en 1774, qu'un auteur espagnol, Villa Roya, décrit un des premiers, la jaunisse du muleton, sous le nom de néphrite mais il n'en mentionne pas les origines.

En France, en 1803, Gelle qui exerça dans le Poitou avant d'être professeur à l'Ecole Vétérinaire de Toulouse, publia un mémoire sur l' « Ictère des muletons nouveau-nés » qu'il attribuait à « l'Idiosyncrasie bileuse et mélancolique du baudet ». Texier, en 1807, incrimine la même cause.

En 1840, Flamens, de Castelsarrasin, pense que la maladie vient de la mère, car la plupart des juments dont les muletons meurent sont maigres et présentent des maladies de peau.

En 1842, un vétérinaire des Hautes-Pyrénées, Carrère, publie une étude sur la maladie essayant d'en déterminer les causes et il prétend que dans ces alliances contre nature, « les humeurs du mâle ne sympathisent pas avec celles de la femelle ». Il semblerait donc bien que l'hybridation soit la cause de la maladie, cependant, il cite le cas d'une jument lui appartenant qui, livrée à la reproduction, mit bas un muleton qui mourut de « pissement de sang ». L'année suivante, elle donna un poulain qui, lui aussi, succomba à la maladie. Il changea à nouveau

d'étalon, et le produit qui vit le jour mourut encore. Il en fut ainsi tant que la jument fut livrée à la reproduction.

Quelques années plus tard, LEVRIER jeune, dans un article publié en 1850, pense que l'affection est due au défaut d'oblitération de la veine et de l'artère ombilicales. Mais ses propres observations anatomo-pathologiques ne confirment point son hypothèse.

En 1859, le vétérinaire italien CHICOLI, incrimine une infection gastro-intestinale.

Pour BERNARDIN (1863), la maladie est due à la mauvaise hygiène des mères. BOULEY, la même année, se déclare de cet avis.

En 1863, encore, PRANGE, dans un rapport à la Société Centrale de Médecine vétérinaire, déclare que l'affection est due à une modification des propriétés du lait et du sang qui se manifeste sans aucun changement dans la composition de ces liquides.

En 1867, LHOMME rapporte la maladie à une altération anémique et hydrohémique du sang de la mère. Il ajoute que si la maladie est plus fréquente chez le muleton que chez le poulain, c'est que le premier est un hybride, cause occulte de cette affection.

RAINARD, Directeur de l'Ecole Vétérinaire de Lyon, remarque lui aussi la plus grande fréquence de l'affection chez les muletons, et pense qu'elle est de même nature que l'hématurie observée pendant la deuxième jeunesse.

En 1868, LAFOSSE, dans son « Traité de Pathologie », croit que le lait et l'air ont une action sur l'organisme du malade ; le lait irriterait les reins, provoquant les pisse-

ments de sang et « il se pourrait bien que le mal fut provoqué par l'impression subite du froid sur la peau abritée avant la naissance dans le milieu de chaleur invariable de l'amnios, impression refoulant le sang à l'intérieur et provoquant l'irritation sympathique du rein ».

Les causes qu'invoque HARTMAN, en 1880, reposent sur les modifications fonctionnelles qui ont lieu immédiatement après la naissance. Il y aurait, selon lui, défaut d'équilibre entre la tension vasculaire et la tension biliaire dans leurs canaux respectifs. La ligature du cordon entraînerait une anémie de toute la portion du foie vascularisée auparavant par la veine ombilicale et, par conséquent, une diminution de la tension sanguine. La tension de la bile n'étant pas modifiée, il en résulterait qu'elle pourrait passer facilement dans les vaisseaux sanguins et déterminer l'affection.

TRASBOT attribue au froid une part prépondérante dans l'étiologie du mal.

D'autres auteurs incriminent le défaut d'évacuation du méconium.

DIECKERHOFF compare la maladie à la diarrhée blanche des veaux et l'attribue à une infection spécifique de la muqueuse intestinale.

L'ère pastorienne s'ouvre ensuite, et offre un nouveau champ d'investigations.

En 1896, en effet, le Professeur CADÉAC croit que la maladie est une infection pyohémique ou septicémique, et avec BOURNAY remarque que l'ensemencement de l'urine, du rein, du sang et du foie, à l'état frais, donne des cultures de streptocoques. Cependant, BERNARDIN a montré

que les inoculations de sang recueilli immédiatement après la mort, pratiquées chez le lapin et le mouton, ne donnent aucun résultat.

Encore, en 1924, ARLAUD, Directeur des Services Vétérinaires des Hautes-Alpes, attribue la « pyosepticémie polymicrobienne des nouveau-nés » à l'action combinée de plusieurs microbes qui, pris isolément, n'ont aucune action pathogène, et qui, au contraire, par leur association constituent des envahisseurs redoutables pour l'organisme du jeune animal.

Cependant, une lumière toute nouvelle était jetée sur l'étiologie de l'ictère par la découverte faite dans le Poitou par SAUSSEAU, DONATIEN et LESTOQUARD, en 1923, de parasites endo-globulaires « Nuttalia equi », dans les globules de la mère et du nouveau-né. La mère adulte, ne semble pas souffrir de l'infection, tandis que le jeune, infecté par voie trans-placentaire, fait une maladie aiguë. Tout semble dès lors s'éclairer : les signes et les lésions deviennent compréhensibles. La notoriété des savants protistologistes d'Alger est telle que l'ictère congénital est transformé d'enthousiasme en Nuttaliose congénitale du mulet.

De nombreux auteurs reprennent la question d'après ces données étiologiques, mais la recherche du parasite s'avère souvent infructueuse.

D'autre part, l'emploi des médicaments nuttaliocides réserve de nombreux déboires aux praticiens.

Il faut attendre 1947 pour que de nouvelles théories étiopathogéniques voient le jour.

En février 1947, VILANOVA PALLEROLA rapporte l'ictère des solipèdes nouveau-nés à un phénomène d'iso-immunisation. Le baudet apporterait un gène « h » (initiale de hémoglobinurie) transmis suivant les lois de Mendel avec un caractère dominant. Au cours de la gestation, ce gène suscite chez une mère « — h » la production d'un anticorps « anti h ». Cet anticorps, une hémolysine, ne pourrait se fixer sur les hématies, pour les lyser qu'à une température inférieure à la température normale. Dans les conditions naturelles, la réaction antigène-anticorps ne pourrait ainsi être réalisée qu'à la faveur du refroidissement du jeune qui passe brusquement de l'utérus maternel dans le milieu extérieur. Ainsi s'expliquerait que les troubles n'apparaissent pas avant la naissance.

Un mois après, le 24 mars 1947, deux éminents médecins français, CAROLI et BESSIS déclarent dans un compte rendu à l'Académie des Sciences : « Nous avons été frappés par l'anologie de l'ictère grave du muleton, avec l'ictère grave du nouveau-né, et nous avons émis l'hypothèse que, comme dans cette dernière maladie, il devait y avoir une immunisation de la mère contre les globules du fœtus. »

Diverses considérations amènent donc ces auteurs à attribuer à l'ictère du muleton, la même étiologie que pour l'ictère du nouveau-né.

Mais comment explique-t-on celui-ci ?

Deux sortes de découvertes et d'expériences ont éclairci ce qui longtemps est resté un problème insoluble. Il s'agit de la découverte du facteur Rhesus et d'une série d'expériences entreprises par BESSIS et FREIXA sur la maladie hémolytique expérimentale du rat.

En 1940, LANDSTEINER et WIENER, étudiant la parenté du sang humain avec celui d'un singe supérieur, d'espèce rare, provenant des forêts de Birmanie, découvrent un facteur hématique nouveau.

Les hématies du Macacus Rhesus injectées à un lapin, donnaient au sérum de ce lapin le pouvoir d'agglutiner, non seulement le sang du Macacus, mais encore le sang de 85 % des humains à quelque groupe sanguin déjà connu, qu'ils appartiennent.

Ils en concluent que ces sangs contenaient un principe agglutinogène spécial qu'ils désignèrent sous le nom de facteur Rhesus ou facteur Rh. Les sérums des lapins immunisés étaient des sérums agglutinants anti Rh. Un nouveau groupe sanguin était né; il expliquait deux phénomènes jusqu'alors obscurs :

— Certains accidents observés lors de transfusions répétées sur des sujets pour lesquels toutes précautions avaient été prises vis-à-vis des quatre groupes sanguins classiques. On a pu montrer que ces organismes ne possédant pas le facteur Rh réagissaient à l'introduction de sang Rh + en formant des agglutinines qui révélaient leur présence lors de seconde transfusion en agglutinant et hémolysant les globules rouges introduits;

— De la même façon s'expliquait l'érythroblastose familiale du fœtus et du nouveau-né.

En effet, une femme Rh — fécondée par un homme Rh + porte un enfant Rh +, puisque le facteur Rh a un caractère dominant.

Mais alors, pendant la gestation, un conflit sanguin naît entre la mère et le fœtus. Celui-ci, Rh +, imprègne à travers la barrière placentaire l'organisme maternel du facteur Rhesus, contre lequel la mère s'immunise : le sang de cette dernière se charge d'anticorps qui auront la propriété d'agglutiner et de lyser les globules du fœtus. Cependant, ce conflit ne s'extériore pas lors d'une première gestation parce que l'immunisation de la mère ne se produit que lentement et que le fœtus peut parfaitement constituer dans les dernières phases de la gestation de nouvelles hématies. Il naît donc viable.

Mais, lors des grossesses ultérieures, la mère, immunisée de plus en plus solidement, imprègnera suffisamment le sang de son enfant de ses anticorps pour qu'à la naissance il soit atteint d'un ictère hémolytique avec réaction des centres hémopoïétiques, présence de globules rouges immaturés et d'érythroblastes : c'est la maladie de Pfannenstiel, encore appelée ictère grave familial, pour le différencier de l'ictère physiologique bénin que présentent tant de nouveau-nés et pour marquer son caractère de répétition dans les enfants d'un même couple. Ce conflit, entre la mère et son enfant fœtus, s'accentue encore par la suite : l'accouchement donne un mort-né par anasarque fœto-placentaire, puis le fœtus est incapable d'aller jusqu'au terme et la mère fait des avortements répétés.

Cette courte étude symptomatologique de l'ictère de l'enfant nouveau-né nous permet de comprendre pourquoi, Vilanova-Pallerola, Caroli et Bessis, puis Darraspen et Godfrain, et enfin A. Saint-Martin et Terre ont adopté d'emblée la nouvelle et séduisante

théorie. Ils ont d'ailleurs, SAINT-MARTIN et TERRE, en particulier, apporté en sa faveur des preuves très intéressantes.

Cependant, de nombreux points restent encore sans solution... mais nous y reviendrons.

En 1948, enfin, paraissait à Barcelone, une monographie sur « l'hématurie des mulets nouveau-nés » rédigée par cinq vétérinaires espagnols.

Elle fut portée à la connaissance des vétérinaires français par l'excellente analyse qu'en présenta, en novembre 1948, E. PUGET, dans la *Revue de Médecine Vétérinaire.*

Les auteurs espagnols envisagent d'une façon très éclectique l'étiologie de la maladie qui nous préoccupe, émettent de nombreuses critiques, apportent de nouvelles considérations épidémiologiques, et suggèrent de nouvelles théories.

L'ensemble de leur travail est excessivement intéressant.

Don RAMON SABORIT DE LA FUENTE nous conte comment l'hypothèse d'une Diathèse hémorragique due à une insuffisance hépatique, l'arrêta un moment. Mais les échecs de la thérapeutique qu'il institua à base de vitamines K et C le détournèrent de son idée primitive.

Il essaya aussi, sans résultat, une thérapeutique anti-infectieuse à base de sulfamides.

Il en vint ensuite à l'idée d'une théorie héréditaire qu'il adopta dès qu'il eut connaissance des travaux sur le facteur Rhesus et la maladie hémolytique des enfants nouveau-nés.

Son confrère Don José Vilanova pallerola, dont nous avons déjà dit qu'il fut le premier à publier une comparaison entre les maladies hémolytiques de l'enfant nouveau-né éclairées par la découverte du facteur Rhesus et la maladie du mulet nouveau-né, s'en tient à ses premières investigations.

Par contre, Don Hurtado de Mendoza y Freijomil, qui a pris connaissance des travaux de Caroli et Bessis sur l'iso-immunisation rejette cette conception du cadre de l'hybridation des solipèdes. Il serait illogique, selon lui, d'attribuer à cette hybridation animale une maladie, par ailleurs comparable à celle de l'enfant. Il pense au contraire trouver la cause de l'ictère du muleton dans une avitaminose multiple où dominerait la carence en facteurs K et C. La carence en vitamine K s'expliquerait par les constantes altérations hépatiques. Cette insuffisance du foie entraînerait d'ailleurs une insuffisance de la sécrétion biliaire, dont la présence dans la lumière intestinale favorise l'absorption du facteur K. Enfin, la pauvreté du lait en vitamine K et l'indigence de la flore microbienne intestinale capable d'en faire la synthèse, s'ajouteraient aux précédentes causes de déficit. Quant à l'insuffisance en vitamine C, dont l'action est nécessaire à celle du facteur K, elle recevrait un commencement de preuves dans l'anormale fréquence des parts prématurés chez les mères des futurs malades. Enfin, à l'appui de sa thèse, l'auteur rapporte trois succès thérapeutiques contre un seul échec, à la suite de l'administration de vitamines K et C. Don Manuel Gutierrez Acebes nous donne quelques observations épidémiologiques, sans se hasarder à aborder de front la question étiologique.

Enfin, Don Luis Gilperez Garcia évolue nettement hors des chemins battus, et nous propose deux théories entièrement nouvelles.

Il se pourrait, dit-il, que la maladie soit comparable aux phénomènes idiosyncrasiques de sensibilisation allergique observés en pathologie humaine.

Mais, il croit plutôt que l' « hémoglobinurie des solipèdes est due à une prédisposition héréditaire dépendant d'un facteur récessif et aboutissant à une insuffisance de production d'histaminase et, corrélativement, à un état propice aux intoxications histaminiques responsables du syndrome hémolytique ».

Telles sont les multiples théories étiologiques exposées sur la question à ce jour. Elles sont nombreuses et diverses, souvent séduisantes, mais, comme nous allons le voir, n'assurent aucune une explication totale et satisfaisante des phénomènes observés.

II. ÉTUDE CRITIQUE

Après ce coup d'œil sur l'historique des théories étiopathogéniques de l'Ictère du Solipède nouveau-né, affirmer que le problème est clair, paraît une gageure.

Toutes les théories émises peuvent être défendues et elles n'ont pas manqué de l'être. Elles ont été aussi contredites et avec des preuves.

Preuves et contre-épreuves se sont multipliées.

Nous pouvons, cependant, classer sous quelques titres ces diverses théories.

Il faut distinguer :

— Des théories anciennes;
— Une théorie infectieuse;
— Une théorie parasitaire;
— La théorie de l'iso-immunisation;
— La théorie d'un complexe hémorragique;
— Une théorie histaminique;
— Une théorie allergique.

Nous allons étudier chacune d'elles en particulier.

I. *Théories diverses anciennes.*

Nous ne citerons que pour mémoire les diverses anciennes théories incriminant :

— « L'idiosyncrasie bileuse et mélancolique du baudet » (GELLE) ;

— Le mauvais état de la mère (FLAMENS, BERNARDIN, BOULEY) ;

— Le lait maternel (PRANGE, LAFOSSE) ;

— L'action du froid sur le jeune organisme (LAFOSSE, TRASBOT) ;

— Des anomalies d'oblitération des vaisseaux ombilicaux (LEVRIER) ;

— Les modifications fonctionnelles se produisant dans l'organisme du jeune par ligature du cordon (HARTMAN).

Ces hypothèses n'ont jamais reçu de preuves scientifiques et elles doivent être laissées de côté.

II. *Théorie infectieuse.*

Plus intéressante paraît être la théorie infectieuse que le début de l'ère pastorienne n'a pas manqué de provoquer.

CADÉAC et BOURNAY d'abord, puis ARNAUD attribuent la maladie à une infection microbienne.

MAIS, BERNARDIN montre le résultat négatif des inoculations.

Et, d'ailleurs, les données cliniques et épidémiologiques ne sauraient confirmer une telle hypothèse.

L'évolution apyrétique, l'absence de contagiosité ne sauraient rentrer dans le cadre d'une maladie infectieuse.

De plus, des nombreuses thérapeutiques antiinfectieuses, aucune, même les sulfamides essayées dernièrement par Saborit de la Fuente n'ont donné de résultat.

Cette théorie doit être abandonnée.

III. *Théorie parasitaire.*

La théorie parasitaire semble devoir rejoindre dans l'oubli celles qui l'ont précédée.

Elle parut séduisante à sa naissance, car, outre la renommée de ses savants promoteurs, elle expliquait, tant bien que mal, symptômes et lésions. De plus, la présence de *Nuttalia equi* dans le sang d'un certain nombre de juments ayant donné des produits ictériques est un fait irréfutable.

Cependant, peu à peu, un faisceau d'arguments s'élevait contre cette théorie, et en les résumant dans une note publiée par la Revue d'Hématologie, en 1947, Brumpt semblait mettre un point final à son existence.

Les principaux arguments opposés à la théorie sont les suivants :

— Les piroplasmoses aiguës des mammifères déterminent toujours une élévation de température de 2 à 3° ; ce n'est pas le cas ici, car la maladie est apyrétique ;

— Le cheval est plus sensible que l'âne ou le mulet à la Nuttaliose aiguë dans les pays où elle sévit. Or, nous savons que le muleton est beaucoup plus souvent atteint d'ictère que le poulain ;

— Les parasites n'ont pas été retrouvés de façon constante. Les recherches sont souvent négatives : 20 cas sur 47 pour DONATIEN, 26 sur 30 pour MARTIN de Toulouse; CAROLI et BESSIS ne trouvent qu'un seul globule parasité sur sept examens, quant à BRUMPT, lui-même, sur quatre examens il ne peut mettre en évidence la présence de *Nuttalia;*

— L'expérience de MAUBARET et SAINT-MARTIN est formelle : « Ayant prélevé 20 cc^3 de sang de mulet en pleine évolution ictérique, nous avons injecté aussitôt 10 cc^3 dans la veine d'un mulet nouveau-né et 10 cc^3 à un poulain de quelques heures, sans que ces animaux manifestent le moindre trouble »;

— D'autres considérations symptomatologiques infirment aussi cette théorie.

Les parasitoses sont contagieuses : l'ictère du nouveau-né ne l'est jamais.

L'incubation des piroplasmoses, qui demande généralement de 5 à 9 jours, est beaucoup plus longue lorsqu'elle est dûe à des piqûres par tiques. Etant donné que l'ictère se manifeste régulièrement dans les deux jours de la naissance, il faudrait admettre que la jument soit, aussi, régulièrement parasitée trois semaines avant la mise-bas. Pratiquement, les juments sont parasitées d'un bout à l'autre de la gestation, et, les germes arrivant au fœtus à tous moments de son évolution, devraient entraîner des cas d'avortement. Il n'y en a pas. Par contre, si l'infection parasitaire était insuffisante pour provoquer la maladie, elle devrait l'être pour prémuniser le sujet. Il n'en est encore rien.

Enfin, le dernier argument est d'ordre thérapeutique. De nombreux traitements nuttaliocides furent essayés de 1924 à 1943. Ils sont publiés dans les thèses de Chillaut, en 1925; Maubaret, en 1932; J. Saint-Martin, en 1933; Rampon, en 1931; Corrèges, en 1943. Ces auteurs, et d'autres, ont essayé la gonacrine, le trypanobleu, la flavacridine, l'ichtargan, l'urotropine, le zothelone.

Aucun de ces produits n'a fourni de résultats probants.

Nous pensons donc qu'il nous est permis, désormais, d'oublier cette théorie parasitaire, d'autant que celle qui lui a succédé possède de bien meilleurs arguments.

IV. *Théorie de l'iso-immunisation.*

Depuis que Carrère, en 1842, prétendait que dans l'hybridation qui produit le mulet, « les humeurs du mâle ne sympathisent pas avec celles de la femelle », rares sont les auteurs ayant rapporté la maladie à la même cause.

Il faut, en effet, arriver à ces dernières années pour que s'élabore une théorie considérant l'hybridation comme la cause directe de la maladie.

Il est curieux de constater que les auteurs qui à quelques jours de distance ont établi, l'un en Espagne, les deux autres en France, la nouvelle théorie, sont partis d'un même considérant : la comparaison de l'Ictère du Solipède nouveau-né avec la curieuse maladie infantile, dont l'étiologie venait d'être éclairée par la découverte récente du facteur Rhesus. Les deux maladies présentent en effet, des ressemblances étonnantes.

Des données épidémiologiques d'abord.

Dans les deux maladies, le premier produit est souvent normal et c'est au cours des gestations suivantes que se manifeste la maladie.

Il semble ensuite que la femelle ne soit plus apte à donner des produits sains, dans la majorité des cas tout au moins.

Les données cliniques sont encore plus convaincantes : l'évolution rapide avec destruction globulaire et anémie, la physionomie générale en un mot, sont sensiblement identiques.

Les lésions anatomo-pathologiques sont aussi comparables, ainsi, d'ailleurs, que les altérations sanguines : en particulier la sensibilité des globules.

De nombreux points sont donc ressemblants. De là à rapprocher les étiologies, il n'y avait qu'un pas.

Mais il est peut-être plus intéressant de comparer la maladie du muleton avec une maladie expérimentale provoquée par l'injection de sérum antiglobulaire. Celle-ci est l'œuvre de Bessis et Freixa, qui reprenaient en 1939 les travaux de Damesher et Schwartz.

L'injection de sérum antiglobulaire provoque, chez le rat, un ictère particulier.

Les doses fortes entraînent en cinq heures un déclin de l'état général avec hémoglobinurie légère.

Les très fortes doses provoquent la mort en huit heures avec hémoglobinurie sans ictère.

Les doses moyennes provoquent, après douze à seize heures, une pâleur accompagnée d'ictère plus ou moins intense, mais toujours net à l'autopsie. Il n'y a pas d'hémoglobinurie, mais une urobilinurie très nette.

La mort survient en vingt-quatre heures; à l'autopsie on note des lésions hépatiques et une splénomégalie intense.

A dose faible, on détermine, après vingt-quatre heures, une pâleur avec parfois un ictère fugace et l'animal guérit en une ou deux semaines.

L'étude du sang nous donne les résultats suivants : Les hématies ont une tendance très nette à l'agglutination, et, si les doses sont très fortes, elles présentent l'aspect typique en « grappe de raisin ».

Si la maladie est un peu plus longue, on observe après vingt-quatre heures des réactions de l'organisme caractérisées par de la réticulocytose, de l'érythroblastose, de l'érythrophagie.

Dans tous les cas, l'anémie est très marquée.

L'anticorps responsable a été retrouvé dans les globules rouges du rat et à très fortes doses dans le sérum, après treize à vingt-quatre heures de maladie.

Enfin, et le fait est d'importance : les mêmes auteurs ont démontré que l'ingestion d'antisérum est capable chez le rat, mais seulement chez le nouveau-né, âgé de moins de vingt jours, de provoquer les mêmes syndromes hémolytiques.

Il semble que le passage des anticorps, chez le nouveau-né, soit du à la perméabilité bien connue de son tube digestif aux grosses molécules protéïdiques.

Au total, voici encore une maladie dont l'étiologie est d'évidence bien connue et qui est éminemment comparable à l'ictère du muleton nouveau-né.

Dans les deux maladies, nous retrouvons les mêmes signes cliniques d'anémie, d'ictère et d'hémoglobinurie, les mêmes altérations sanguines, caractérisées par une auto-agglutination et des phénomènes d'érythroblastose et de réticulocytose.

On le voit, la ressemblance est quasi-totale et l'on comprend que les tenants de la théorie aient tenté de donner aux deux et même aux trois maladies, une étiologie identique.

Deux choses cependant restaient à prouver : l'immunisation de la jument mère contre le baudet et le mulet. c'est-à-dire la présence dans son sérum d'anticorps antibaudet et antimulet et la présence chez le muleton d'agglutines spécifiques : iso-agglutinines ceci, comme dans la maladie du rat.

Le titre de l'anticorps, antibaudet ou antimulet a été recherché par SAINT-MARTIN :

1° Sur un lot de juments vierges d'étalons, ou n'ayant eu que des poulains;

2° Sur un groupe de juments ayant eu des mulets normaux;

3° Sur un groupe de juments ayant eu des mulets ictériques.

Les juments du premier groupe ont un taux moyen d'agglutination de 0,82, celles du second groupe de 12,63, celles du troisième groupe de 43,4.

Il existe donc dans le sérum des juments tachées les anticorps que nous y cherchions.

Le lait les contient aussi, puisque dans les trois groupes précédents de juments on trouve :

1° Pas d'anticorps dans les laits du premier groupe;

2° Un taux d'agglutination de 1,55 dans les laits du second groupe;

3° Un taux d'agglutination de 10 dans ceux du troisième groupe.

La jument tachée est donc immunisée contre les globules de son fœtus, puisque son sang contient des anticorps spécifiques.

Enfin, on a trouvé chez le muleton ictérique des agglutinines irrégulières contre ses propres globules. L'agglutinine antibaudet et antimulet est au taux de $\frac{1}{1}$, $\frac{1}{2}$, tandis qu'il n'y a jamais d'agglutinine anticheval.

La preuve semble donc faite de l'exactitude de la théorie de l'iso-immunisation.

Cependant, une étude approfondie des trois maladies, comparables au premier abord, nous révèle plusieurs points de divergence. Ces divergences s'accompagnent de questions troublantes restées, à ce jour, sans réponse. Elles portent sur des considérations cliniques, hématologiques, sérologiques et épidémiologiques.

Considérations cliniques.

Et tout d'abord, nous devons remarquer que les gestations de la femme à Rh — sont souvent terminées par des accouchements donnant un mort-né par anasarque fœto-placentaire; par la suite, le fœtus est incapable d'aller jusqu'au terme, et la mère fait des avortements répétés.

Il n'a jamais été relaté de cas semblables en médecine vétérinaire, cependant, étant donné la facilité avec laquelle la jument avorte, il serait peut-être intéressant d'étudier la question.

Hurtado de Mendoza note, à peine quelquefois, chez la jument un très léger raccourcissement du temps de la gestation, mais ceci ne saurait permettre une comparaison avec l'évolution, sur ce point, de la maladie humaine.

D'autre part, alors que la maladie se déclare chez l'enfant nouveau-né immédiatement ou peu après la naissance, nous savons qu'elle ne se déclare chez les produits de la jument qu'après les premières têtées. On a fait intervenir ici une richesse particulière du colostrum en anticorps.

Bruner, Hull, Edwards et Doll ont montré, en 1948, que si les juments qui avaient donné naissance à des ictériques possédaient un sérum agglutinant les globules rouges de l'étalon, il fallait, en raison de la distance qui sépare la mise-bas de l'apparition de l'ictère, surtout incriminer l'action hémolytique du colostrum et du petit lait. Selon Bruner, Edwards et Doll, la traversée placentaire des anticorps est minime et tout le danger viendrait de l'absorption intestinale des anticorps dont le colostrum est

riche. Bruner, Hull et Doll ont étayé cette affirmation d'une expérimentation sérieuse. Ils suivent 12 juments « tachées ». Dès le cinquième mois de la gestation, le sérum des juments agglutinait les globules de l'étalon qui les avait saillies, sauf une. Dans les derniers mois, le titre de l'agglutination s'élève, s'abaisse, on demeure constant. Cependant, les poulains naissent en bonne santé. Pour vérifier l'action du colostrum, la conduite tenue est la suivante : le poulain est retiré de sa mère et donné immédiatement à une nourrice si les globules sont agglutinés à un titre supérieur à 4 par le sérum de la mère, ou supérieur à 16 par son colostrum. Cinq poulains furent dans ce cas et cette seule précaution permit d'élever les quatre qui furent retirés à leurs mères; le cinquième lui fut laissé, contracta l'ictère et ne fut sauvé que par la transfusion sanguine et l'utilisation d'une jument nourrice.

Ils proposent dès lors la conduite à tenir suivante : Le test d'agglutination est fait à la naissance entre les hématies du nouveau-né, le sang et le colostrum de sa mère. Quand le colostrum agglutine a plus de $\frac{1}{32}$, il est tiré à la main toutes les heures pendant huit heures; si au bout de ce temps le titre est descendu à $\frac{1}{8}$, le poulain est admis à têter; il peut présenter un ictère léger dont il guérit spontanément. Il est d'ailleurs démontré, que lorsque le poulain tête activement, le colostrum se change en lait non dangereux en moins de douze heures.

Ces observations sont corroborées par l'obtention expérimentale de l'ictère. Deux poulains de quinze jours reçoivent une injection de 500 cc. de plasma d'une jument ayant donné un produit ictérique, et ayant un titre d'agglutinine de 32. Tous les deux ont contracté l'ictère. Par contre, l'administration de ce même plasma, à l'aide d'une sonde œsophagienne à un poulain de cinq jours, ne provoque aucun phénomène pathologique, ce qui montre qu'à cette date, l'intestin n'est plus perméable à l'anticorps.

Le Professeur BRION a observé lui aussi, la maladie chez le poulain. Il s'agit d'un ictère hémolytique par iso-anticorps, comme chez l'enfant. Le mécanisme de l'immunisation de la jument est encore inconnu, dit-il, puisque son placenta (groupe épithélio-chorial) ne se laisse pas traverser par les antigènes. Il admet donc, que « devant la richesse de colostrum en anticorps et l'apparition de l'ictère après tétée de la mère immunisée, le danger réside dans le colostrum et dans le lait des premiers jours ». Toujours, selon ce même auteur : « Ceci comporte une indication prophylactique de la plus haute importance : comme chez le muleton, l'ictère hémolytique du poulain nouveau-né semble pouvoir être évité, malgré l'immunisation de la mère contre son produit, lorsqu'on ne donne pas à ce dernier le lait des premiers jours. Si des agglutinations peuvent être faites, on considère que tout danger a cessé lorsque le taux d'agglutination sera redevenu inférieur ou égal à $\frac{1}{16}$; si non, par prudence, il faut compter que le lait des cinq premiers jours est, en général, hémolytique. Passé ce délai, non seulement le lait a perdu la

majeure partie de son pouvoir hémolytique, mais encore l'intestin du jeune cesse d'être perméable aux grosses molécules protéïdiques qui sont le support des anticorps. Il est infiniment plus simple de recourir à cette précaution que de pratiquer, une fois la maladie déclarée, une transfusion sanguine qui est parfois inefficace et même semble accélérer en certains cas l'issue fatale. »

En pratique, nous ne voyons pas la solution aussi simple. Le fait d'éloigner au moins cinq jours le jeune de sa mère, entraîne des inconvénients. L'obligation stricte de traire la mère, à la main, pour éviter une mammite à la récente accouchée, peut présenter des difficultés. De plus, il est souvent difficile de trouver une nourrice, et les nourrices n'acceptent pas toujours le poulain « étranger ».

Si l'on emploie le biberon, le jeune poulain risque fort de s'y habituer et de refuser ensuite sa mère.

Enfin, l'on connaît les nombreuses propriétés du colostrum dont on nous propose de priver le jeune.

Pour en revenir aux considérations symptômatiques, l'hémoglobinurie, très marquée chez le rat et chez le mulet, est absente ou très rare chez le nouveau-né.

L'ictère lui-même ne se manifeste pas avec la même intensité dans les trois espèces. Alors qu'ils est fugace chez le rat, assez marqué chez le solipède, il est très intense et prolongé chez l'enfant. Quelle est au surplus la nature exacte de l'ictère ? Pour Loeper, deux variétés d'ictère peuvent se manifester au cours de l'érythroblastose : d'une part, un ictère hématique « hématogène par hémolyse intrahépatique » et, d'autre part, un ictère hépatique « hépatogène » par réaction du mésenchyme.

Il serait donc du plus haut intérêt, tant au point de vue pathogénique que clinique, de connaître la nature exacte de l'ictère, chez le solipède nouveau-né.

Enfin, alors que la maladie humaine est mortelle, il faut bien reconnaître que tous les solipèdes même hybrides, ne succombent pas.

Au point de vue anatomo-pathologique, nous devons remarquer que le foie de l'enfant est plus atteint (présence de cirrhose) que celui du mulet ou du rat où l'on ne trouve qu'une simple dilatation capillaire.

La splénomégalie, certes, se trouve chez les trois malades; par contre, les lésions nerveuses semblent spéciales à l'enfant, bien que récemment on les ait rencontrées chez un muleton.

De plus, SAINT-MARTIN, lors d'autopsies précoces de muletons qui avaient succombé, a remarqué de volumineuses lésions péri-rénales, consistant en un œdème gélatiniforme de volume comparable à la tête d'un enfant nouveau-né.

Ceci avait été signalé en Espagne.

Il ne nous paraît point facile d'expliquer une telle lésion; la destruction globulaire et l'hémoglobinurie ne la produisent pas ordinairement.

Considérations hématologiques et sérologiques.

Si la sensibilité des globules est nette chez les trois malades, par contre, l'érythroblastose, qui a donné son nom à la maladie humaine et qui se trouve chez le rat, est très faible chez les mulets.

L'érythrophagie ne se manifeste pas, elle non plus, avec la même intensité : elle est très marquée chez le rat, moins marquée chez le mulet, et à peine marquée chez l'enfant.

La sphérocytose, très marquée chez le rat et chez le mulet, est absente chez l'enfant.

Ces différences portant sur quelques points particuliers et qui sont peut-être imputables à l'espèce, n'en gardent pas moins leur importance.

Le phénomène spécial de l'auto-agglutination des hématies qui est très marqué chez le rat et chez le mulet, est absent chez l'enfant.

Ceci, d'ailleurs, semble interdire chez le muleton la transfusion de sang de mulet; cependant, le Professeur Brion prétend qu'il est bien supporté par quelques muletons et qu'il lui a permis même d'effectuer de véritables résurrections.

D'ailleurs, au cours d'une expérience tendant à démontrer le mal-fondé de la théorie parasitaire, Saint-Martin injecte à un mulet bien portant du sang d'un muleton atteint, sans entraîner le moindre trouble.

Les agglutines antimulet présentes dans le sang malade, ne devraient-elles pas faire sentir leur action dans le sang indemne ?

D'autre part, dans le titrage des anticorps antibaudet et antimulet recherchés sur les juments ayant eu des mulets ictériques, on note des différences individuelles extrêmes.

Enfin, la remarque la plus grave est celle de Saint-Martin : « Des juments ayant un taux d'agglutination élevé ne donnent pas toutes des muletons ictériques. »

Qui ne serait troublé ?

Considérations épidémiologiques.

Bien que plusieurs auteurs nient l'existence de la maladie chez le poulain, en ayant observé nous-même, nous nous rangeons à l'avis de CORRÈGES, du Professeur BERTHELON, de SABORIT DE LA FUENTE, de GILPEREZ GARCIA et de nombreux auteurs américains.

CORRÈGES relate un cas de la maladie chez le poulain.

Le Professeur BERTHELON note : « La maladie atteint plus fréquemment le muleton que les autres équidés. Neuf dixièmes des malades sont issus de l'accouplement de la jument avec le baudet, un dixième des cas, tout au plus, est observé chez le poulain », et, plus loin : « il convient, toutefois, de remarquer et de signaler que la résistance du poulain n'est pas absolue. POWEL rapporte le cas d'une jument qui, accouplée cinq années consécutives avec l'étalon, a donné naissance à des produits apparemment normaux, puis atteints d'ictère le deuxième ou le troisième jour ».

SABORIT DE LA FUENTE écrit : « La maladie affecte surtout les muletons mâles ou femelles, mais ils n'en ont pas l'exclusivité, puisque peuvent aussi être atteints sous la forme clinique d'ictère hémolytique, plus ou moins grave, les poulains et pouliches nouveau-nés. »

Pour GILPEREZ, GARCIA, enfin, l'ictère des nouveau-nés doit être considéré comme une maladie des Solipèdes. « En effet, dit-il, si elle s'observe surtout chez les hybrides parmi lesquels le muleton est plus souvent atteint que le bardot ,elle n'est pas rare chez le poulain, où elle semble plus fréquente qu'on ne l'écrit. Quant à l'anon, s'il est

exceptionnellement atteint, il peut être exposé lui aussi, aux conséquences mortelles de la maladie. »

En 1948, des vétérinaires américains, parmi lesquels Bruner, Hull, Edwards et Doll, rapportent eux aussi de nombreux cas d'une maladie du poulain nouveau-né, dont les symptômes sont identiques à ceux que présente le muleton. L'étio-pathogénie en est pour eux encore mal connue. Ils ont remarqué que tous les poulains atteints ne mouraient pas et en ont conclu à une étiologie multiple.

Dimock, Edwards et Bruner rapprochent l'ictère du poulain de l'érythroblastose de l'homme et croient à la possibilité d'existence d'un facteur sanguin analogue au facteur Rhesus.

Szymanowski et Schermer constatent dans le sang du cheval, la présence de substances dont les diverses combinaisons permettent la formation d'un grand nombre de groupes sanguins dont la connaissance est, d'ailleurs, encore imprécise.

Plus récemment enfin, en mars 1949, M. Berthelon et J.-A. Meynard, après l'étude minutieuse d'un grand nombre de cas pathologiques intéressant le poulain nouveau-né, acquièrent la conviction que la maladie hémolytique congénitale sévit chez cet animal.

Ils constatent, en effet, les symptômes classiques d'une anémie progressive apyrétique, de nature hémolytique, comme en témoigne la teinte sub-ictérique des muqueuses. Ils relatent un cas soigneusement étudié et dans lequel, comme pour le muleton, le sérum de la mère agglutinait les hématies de l'étalon et celles du produit. Brion, en mai 1949, en relate, à son tour, trois cas.

La même maladie hémolytique existe donc aussi chez le poulain. L'hybridation n'est point en cause. Elle ne saurait donc être, seule, la base étiologique de la maladie.

D'autre part, et contrairement à ce qu'écrivent la plupart des auteurs, il faut affirmer que toute la production mulassière d'une jument « tachée » ne sera pas obligatoirement atteinte de la maladie.

Hurtado de Mendoza remarque : « Si une jument livrée au baudet donne un produit malade et que l'année suivante on la livre à un autre baudet, le produit peut être malade ou sain. »

« On ne peut douter que si le germe pathogène était lié à l'individu — mère — et à l'espèce — asine — tous les produits seraient atteints de la maladie. »

Gilperez Garcia connaît des juments qui ont donné trois ou quatre produits malades et, dans l'intervalle ou par la suite, des produits complètement sains. D'autres femelles, dit-il, donnent un produit malade et le fait ne se reproduit pas de toute leur vie, surtout si on les change de baudet, ou mieux, si on les donne à l'étalon ; cependant. il affirme avoir vu le cas d'un poulain atteint, fils d'une jument ayant déjà donné des hybrides malades.

D'autres auteurs ont remarqué que si une jument ayant eu un hybride ictérique était ensuite, plusieurs fois, livrée à l'étalon, elle pouvait par la suite donner des hybrides sains.

De toute façon donc, une jument « tachée » est capable de donner des hybrides malades ou même des poulains malades, mais aussi des hybrides et des poulains indemnes de toute affection.

Encore un point que la théorie de l'iso-immunisation pure ne saurait éclaircir facilement.

Mais une autre question se pose à nous : puisque la maladie résulte, en somme, d'un antagonisme entre les « humeurs » du baudet et celles de la jument, pourquoi tous les hybrides ne sont-ils pas atteints ?

Enfin, pour rapprocher davantage la maladie du Solipède de celle de l'enfant, les tenants de cette théorie éliminent l'existence d'une maladie chronique de la mère. Cliniquement, certes, rien n'est apparent. Mais, ne pourrait-on déceler chez la jument, par des analyses de sang par exemple, l'existence d'une déficience quelconque, expliquant la maladie du nouveau-né, ou du moins, contribuant à la provoquer ?

C'est l'objet de nos recherches... mais nous y reviendrons.

V. *Théorie d'un complexe hémorragique du jeune.*

Ayant remarqué des altérations hépatiques et spléniques chez le nouveau-né malade, Saborit de la Fuente a essayé de rapprocher la maladie du Solipède nouveau-né, des Diathèses hémorragiques observées en pathologie humaine.

Divers complexes ont, en effet, été réunis par Weil sous le nom d' « hémogénies ». Ils sont caractérisés par une fragilité vasculaire, une augmentation du temps des hémorragies, une coagulation normale ou sub-normale

avec peu ou pas de rétraction du caillot, une diminution presque constante du nombre des plaquettes.

L'auteur les compare à l'ictère du Solipède, mais ne semble pas avoir poussé plus loin ses investigations.

Hurtado de Mendoza a observé, lui aussi, les altérations hépatiques du jeune. Il pense qu'elles auraient pour conséquence une diminution du flux biliaire intestinal, ceci empêchant l'absorption de la vitamine K nécessaire à la coagulation. L'avitaminose K serait donc la cause des troubles. L'avitaminose C contribuerait à les provoquer.

Cependant, alors que le traitement par les vitamines C et K, donne des résultats entre les mains de Hurtado de Mendoza, Saborit de la Fuente abandonna la théorie parce que ce même traitement n'aboutit, d'après ses essais, à aucune réussite.

Gilperez Garcia estime illogique de penser à une carence quelle qu'elle soit en présence de malades qui naissent absolument sains et dont un certain pourcentage guérit sous l'effet des plus diverses thérapeutiques ou même sans traitement d'aucune sorte.

Cependant, il rapporte le cas d'un mulet nouveau-né qui présentait, sans ictère ni hémoglobinurie, des ecchymoses, des pétéchies et des suffusions sur toutes les muqueuses apparentes et même sur la peau. Le malade fut guéri en six jours par la seule absorption de vitamine K par voie parentérale. L'auteur croit pouvoir rapporter ce cas à une avitaminose K, et fait remarquer que cette avitaminose n'entraîne ni ictère, ni hémoglobinurie.

En l'absence d'autres études et expériences, toute conclusion serait prématurée.

VI. *Théorie histaminique.*

Se référant aux récentes investigations de Effkmann et Werle sur le métabolisme de l'histamine chez la femme enceinte, Gilperez Garcia croit que l'origine de ces maladies et de certains œdèmes de fin de gestation peut s'expliquer par une insuffisance de ferment antihistaminique.

La maladie du Solipède serait héréditaire, à caractère récessif, et serait dûe à la transmission d'une prédisposition à souffrir d'une intoxication par l'histamine, étant donné la carence en histaminase.

Il s'ensuivrait l'indication d'une thérapeutique antihistaminique, qui, à notre connaissance n'a pas encore été essayée.

VII. *Théorie allergique.*

Gilperez Garcia nous soumet une autre hypothèse. Il existe en pathologie humaine, une idiosyncrasie caractéristique liée à l'inhalation du pollen de *Vicia fava.* Elle entraîne céphalée, nausée, vomissements, pâleur, douleurs lombaires et plus tard hémoglobinurie et ictère. Chez les enfants, la maladie peut être mortelle. Elle dure deux à six jours.

Beaucoup de ces symptômes se rencontrent chez les Solipèdes nouveau-nés. L'allergène pourrait être pour eux le froid, ou un corps de nature chimique ou biologi-

que, apporté par l'air, le colostrum, les excréments de la mère.

Ceci n'est qu'une hypothèse, mais il est curieux d'y rencontrer le froid, déjà incriminé par LAFOSSE et TRASBOT, en 1868, et le colostrum dont nous connaissons l'importance.

III. DÉDUCTIONS - OBSERVATIONS

L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE DE CERTAINES JUMENTS « TACHÉES »

Parmi les nombreuses théories cherchant à expliquer l'étio-pathogénie de cette curieuse maladie du Solipède nouveau-né, et que nous venons d'examiner, nous n'en avons donc trouvé aucune qui réponde, *actuellement*, à toutes les questions posées par l'évolution de la maladie.

Nous devons remarquer d'abord, que les divers auteurs s'en tiennent, en général, aux syndromes expliqués par leurs théories, semblant ignorer les autres.

Les tenants de la théorie parasitaire ignoraient déjà délibérément l'évolution classique d'une parasitose sanguine, car cette évolution ne saurait se retrouver dans la maladie qui nous occupe.

Actuellement, la théorie de l'iso-immunisation possède les faveurs des milieux scientifiques français. Mais, ses tenants et promoteurs, semblant ignorer les règles générales de la multiplicité biologique, passent sous silence ce qu'ils ne sauraient expliquer, les cas de la maladie chez le poulain, par exemple, et cependant... ils existent; nous l'avons vu.

Ils affirment trop vite, semble-t-il, que *tous* les produits

hybrides d'une jument « tachée » seront atteints de la maladie. Nous ne le croyons pas.

Et d'ailleurs les réactions sérologiques des juments non « tachées », bien que peu étudiées encore, semblent laisser prévoir de nombreuses surprises.

Cependant, il faut reconnaître que c'est la théorie la plus conforme aux observations cliniques; elle explique bien la majorité des cas; outre qu'elle est la plus scientifique. On ne saurait d'ailleurs nier les preuves apportées en sa faveur par CAROLI et BESSIS d'abord, SAINT-MARTIN et TERRE ensuite.

Quant aux autres théories, ce ne sont malheureusement encore que des hypothèses, mais nous croyons toutefois qu'il est indispensable d'essayer de les vérifier.

Des expériences sur les avitaminoses multiples du jeune, des dosages d'histamine et d'histaminase chez la mère et chez le jeune, des recherches hématologiques et sérologiques complètes chez le malade tendant à expliquer, soit des phénomènes allergiques, soit des troubles de la coagulation, soit des troubles sanguins quelconques, nous semblent indispensables pour essayer d'éclaircir le problème.

Mais, nous dira-t-on, la transfusion sanguine (exsanguino-transfusion en particulier) opère des guérisons indiscutables chez les malades inéluctablement ou presque voués à la mort.

Qu'il nous soit permis à notre tour de poser les questions suivantes : comment agit le sang de mulet transfusé au muleton (BRION) ?

Qu'apporte le sang transfusé dans l'organisme du malade ? Des globules résistants nous diront les tenants de

la théorie de l'iro-immunisation. Mais pourquoi pas « autre chose » ?

Dans ces conditions, quelle sera la conduite à tenir ? Nous devons auparavant donner quelques remarques personnelles.

Il est deux faits, généralement ignorés, sur lesquels nous croyons devoir insister :

1° Nous demandions un jour à un éleveur possédant une jument « tachée » et qui la livrait à nouveau au baudet, comment était mort l'hybride, produit de la gestation précédente. Il nous répondit : « Le mulet est mort parce qu'il n'a pas pu se vider. » En d'autres termes, le produit n'avait pas expulsé son méconium.

Dans la zone subpyrénéenne centrale d'élevage mulassier, ce fait est d'observation courante.

De nombreux éleveurs et vétérinaires l'ont remarqué. Très souvent, en effet, le produit malade n'expulse pas son méconium.

Est-ce une cause ou une conséquence de la maladie ? Nous ne saurions dans l'état actuel des connaissances répondre à la question.

Retenons seulement l'attention qu'apportent éleveurs et vétérinaires de notre région à l'égard de ce point particulier et la valeur pronostique qu'ils en déduisent. Le produit qui n'expulse pas son méconium possède à leurs yeux toutes les chances de succomber.

Telle est cette observation sur laquelle on a très peu insisté et qui nous semble cependant, jusqu'à plus ample informé, digne d'intérêt.

2° Mais il est un autre point sur lequel nous voudrions attirer l'attention.

Un autre éleveur nous appelle un jour pour examiner sa jument pleine d'un baudet et presque à la fin de sa gestation, pour le motif suivant : « Elle a l'œil jaune. et j'ai peur que le produit ne meure. »

La jument présentait, en effet, une muqueuse conjonctive assez nettement ictérique.

C'est là un autre fait d'observation courante pour éleveurs et vétérinaires de notre région. Un certain nombre de juments dites « tachées » présentent sur leurs muqueuses explorables une teinte ictérique plus ou moins marquée qui va d'un soupçon de jaunâtre, à une couleur jaune assez nette.

Nous avons cherché à donner à ce fait une explication.

Cet ictère ou sub-ictère de la jument « tachée » ne serait-il pas en rapport avec une hépatopathie quelconque visible chez certains sujets, invisible chez d'autres.

Nous avons dès lors, en relation avec les recherches entreprises au laboratoire de Clinique Médicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, pratiqué des analyses de sang de ces juments dans le but d'identifier l'éventuelle insuffisance hépatique des juments « tachées ».

Pour ce faire, nous avons multiplié les tests et, selon les conseils de nos maîtres MM. Darraspen et Florio, nous avons recherché systématiquement l'azotémie, la polypeptidémie, la glycémie, la bilirubinémie et le rapport cholestérol estérifié

' cholestérol total

Comme l'indiquent les ouvrages classiques et la thèse récente de P. EMANGEARD, nous avons considéré comme atteintes d'insuffisance hépatique toutes les juments dont l'azotémie normale s'accompagnait d'hyperpolypeptidémie d'hyperglycémie et d'abaissement du rapport

$$\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$$

Nos dosages ont porté sur trente juments « tachées » dont voici les observations.

IV. OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Jument « Mascotte », 8 ans, à M. B..., à H...

En 1944, elle accouche d'un mulet bien portant.

En 1945, elle n'est pas pleine.

En 1946, elle a une mule dont l'ictère débute 24 heures après la naissance, pour se terminer en trois jours par la mort : elle n'avait pas expulsé son méconium.

En 1947, son mulet légèrement atteint, retient encore son méconium, mais guérit après expulsion de ce dernier.

En 1948, elle est « pleine du cheval ».

Malgré un excellent entretien, la jument, plutôt maigre, présente un mauvais état général avec quelques troubles gastro-intestinaux. Sa muqueuse oculaire est ictérique.

Le 15 février, nous faisons une prise de sang.

L'analyse nous révèle par litre :

Bilirubine	19 mmgr.
Glucose	0 gr. 70
Polypeptides	37 mmgr.
Urée	0 gr. 40
Cholestérol	0 gr. 40

L'insuffisance hépatique qui pouvait être soupçonnée par l'examen clinique est nette.

OBSERVATION II

Jument « Ponette », 8 ans, à M. P..., à Saint-P...

En 1944, elle a un poulain bien portant.

En 1945, une mule bien portante.

En 1946, saillie par le baudet, elle avorte le 1er octobre.

En 1947, son mulet, atteint de jaunisse, est traité sans succès par l'Atoxyl. Il meurt le cinquième jour.

En 1947, elle est « pleine du baudet ».

Son état général est un peu en dessous de la moyenne.

Sa muqueuse oculaire est sub-ictérique.

Le 15 février, nous faisons une prise de sang dont les dosages montrent :

	PAR LITRE
Bilirubine	23 mmgr.
Glucose	0 gr. 80
Polypeptides	41 mmgr.
Urée	0 gr. 35
Cholestérol	0 gr. 35

L'insuffisance hépatique est très nette.

Nous procédons à un traitement, comme nous verrons plus loin.

En 1949, elle est à nouveau « pleine d'un baudet ».

Le 17 mars, nous faisons une nouvelle prise de sang.

	PAR LITRE
Bilirubine	14 mmgr.
Polypeptides	34 mmgr.
Urée	0 gr. 37

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 60}{1 \text{ gr.}} = 0{,}60$$

La jument faisait encore de l'insuffisance hépatique.

OBSERVATION III

Jument 10 ans, à M. S..., à C...

Elle a eu cinq mules ou mulets bien portants.

En 1949, elle est « pleine du baudet ».

Le 19, mars le propriétaire ayant remarqué la teinte ictérique très accusée de ses muqueuses, nous demande de « faire quelque chose » en prévision d'un ictère probable — à son avis — du produit.

L'analyse du sang est pratiqué. Il renferme :

	PAR LITRE
Bilirubine	21 mmgr.
Glucose	1 gr. 10
Polypeptides	42 mmgr.
Urée	0 gr. 37
Cholestérol	1 gr. 90

La jument a donc une forte insuffisance hépatique.

OBSERVATION IV

Jument 9 ans, à M. B..., à M...-M...

En 1947, elle accouche d'un mulet, mort, au dire du propriétaire, « parce qu'il n'a pas pu se vider ».

En 1948, elle n'est pas pleine.

En 1949, nous l'examinons, alors qu'on va la livrer au baudet. Sa muqueuse oculaire est ictérique, ses excréments secs et décolorés.

Nous faisons une prise de sang.

	PAR LITRE
Bilirubine	11 mmgr.
Polypeptides	30 mmgr.
Urée	0 gr. 26

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0\text{ gr. }70}{1\text{ gr. }20} = 0{,}58$$

La jument a donc de l'insuffisance hépatique.

OBSERVATION V

Jument 18 ans, à M. T..., à U...

En 1947, elle donne un poulain ictérique mort dans les 48 heures.

En 1948, elle n'est pas pleine.

En 1949, elle est « pleine du cheval ». Ses muqueuses sont ictériques.

L'analyse du sang nous révèle :

	PAR LITRE
Glucose	1 gr. 30
Polypeptides	38 mmgr.
Urée	0 gr. 35

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0\text{ gr. }45}{0\text{ gr. }80} = 0{,}56$$

Il existe donc une forte insuffisance hépatique.

OBSERVATION VI

Jument 6 ans, à M. S..., à C...

En 1947, elle n'est pas pleine.

En 1948, « pleine du baudet », elle donne un muleton ictérique, mort deux jours après sa naissance.

En 1949, elle est « pleine du cheval ». Sa muqueuse oculaire est sub-ictérique.

L'analyse du sang donne les résultats suivants :

	PAR LITRE
Glucose	1 gr. 10
Polypeptides	37,3 mmgr.
Urée	0 gr. 32

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 30}{0 \text{ gr. } 60} = 0{,}50$$

L'insuffisance hépatique est donc décelée.

OBSERVATION VII

Jument 12 ans, à M. F..., à B...

En 1947, elle n'est pas pleine.

En 1948, elle donne un poulain, nettement ictérique, mort trois jours après sa naissance.

En 1949, elle est « pleine du baudet ». Sa muqueuse oculaire est ictérique. Elle présente des alternatives de constipation et de diarrhée.

Dans son sang, nous notons :

	PAR LITRE
Glucose	0 gr. 90
Polypeptides	27 mmgr.
Urée	0 gr. 30

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 30}{0 \text{ gr. } 40} = 0{,}75$$

La jument présente seulement une légère hyperpolypeptidémie.

OBSERVATION VIII

Jument 10 ans, à M. N..., à U...

Cette jument a avorté deux fois. Sa muqueuse oculaire est ictérique.

En 1949, son sang révèle :

	PAR LITRE
Glucose	1 gr. 20
Polypeptides	33,80 mmgr.
Urée	0 gr. 32

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 20}{0 \text{ gr. } 50} = 0{,}40$$

La jument a donc un foie défaillant.

OBSERVATION IX

Jument, à M. B..., à P...

Le mulet produit, en 1947, a été ictérique.

En 1949, le sang de cette jument contient :

	PAR LITRE
Polypeptides	22 mmgr.
Urée	0 gr. 30
Cholestérol	1 gr. 80

Cette jument a donc ses fonctions hépatiques normales.

OBSERVATION X

Jument à M. G..., à T...

En 1947, son mulet a été ictérique.

En 1949, son sang possède :

	PAR LITRE
Polypeptides	18 mmgr.
Urée	0 gr. 25
Cholestérol	1 gr. 70

L'exploration des fonctions hépatiques de cette jument ne révèle donc rien d'anormal.

OBSERVATION XI

Jument à M. A..., à la R...

Elle a donné, en 1948, un mulet ictérique.

En 1949, son sang montre :

	PAR LITRE
Polypeptides	37,20 mmgr.
Urée	0 gr. 22

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 55}{1 \text{ gr.}} = 0{,}55$$

Révélant ainsi une insuffisance hépatique soupçonnée par une muqueuse oculaire sub-ictérique.

OBSERVATION XII

Jument à M. P..., à M...

Elle a donné, en 1948, un mulet ictérique.

Nous notons dans son sang des taux normaux de :

	PAR LITRE
Polypeptides	21 mmgr.
Urée	0 gr. 37
Cholestérol	1 gr. 60

OBSERVATION XIII

Jument à M. S..., à E...

De 1942 à 1948, elle donne des mules ou mulets bien portants.

En 1949, elle donne un mulet ictérique qui a succombé malgré une exsanguino-transfusion.

Le sang, contenant :

	PAR LITRE
Polypeptides	43 mmgr.
Urée	0 gr. 40

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}\quad 0\text{ gr. }60}{\text{Cholestérol total}\quad 1\text{ gr. }20} = 0{,}50$$

nous révèle que les fonctions hépatiques de l'animal sont défaillantes.

OBSERVATION XIV

Jument à M. C..., à E...

Elle a donné, en 1948, un muleton ictérique.

En 1949, les dosages effectués :

	PAR LITRE
Polypeptides	27 mmgr.
Urée	0 gr. 30

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}\quad 0\text{ gr. }65}{\text{Cholestérol total}\quad 1\text{ gr.}} = 0{,}65$$

nous font déceler une légère insuffisance hépatique.

OBSERVATION XV

Jument à M. M..., à C...

Son premier produit, né en 1948, succombe à la maladie.

En 1949, on pratique l'analyse du sang, alors que la jument est « pleine ». Sa muqueuse oculaire est sub-ictérique.

	PAR LITRE
Glucose	1 gr. 20
Polypeptides	37 mmgr.
Urée	0 gr. 40

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié } 0 \text{ gr. } 27}{\text{Cholestérol total } 0 \text{ gr. } 40} = 0{,}67$$

Nous décelons donc une insuffisance hépatique.

OBSERVATION XVI

Jument à M. D..., à P...

En 1945, elle a un poulain qui meurt.

En 1946, son poulain, légèrement ictérique, survit.

En 1947, elle n'a pas de produit.

En 1948, son poulain ictérique survit.

En 1949, elle porte un poulain.

Son sang montre :

	PAR LITRE
Glucose	1 gr. 20
Polypeptides	39 mmgr.
Urée	0 gr. 20

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié } 0 \text{ gr. } 65}{\text{Cholestérol total } 1 \text{ gr. } 10} = 0{,}59$$

Cette jument fait donc une nette insuffisance hépatique.

OBSERVATION XVII

Jument à M. C..., à D...

Elle a eu en 1947, un muleton qui a succombé à la maladie.

En 1949, l'analyse de son sang :

	PAR LITRE
Glucose	1 gr.
Polypeptides	15,20 mmgr.
Urée	0 gr. 20

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié } 0 \text{ gr. } 60}{\text{Cholestérol total } 0 \text{ gr. } 80} = 0{,}75$$

ne permet pas de déceler d'insuffisance hépatique.

OBSERVATION XVIII

Jument, 5 ans, à M. C..., à O...

Son premier produit, né en 1948, est ictérique et succombe.

En 1949, ses fonctions hépatiques ne sont pas défaillantes, comme le montre le taux des constantes sanguines :

	PAR LITRE
Glucose	1 gr.
Polypeptides	17 mmgr.
Urée	0 gr. 27

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié } 0 \text{ gr. } 80}{\text{Cholestérol total } 1 \text{ gr. } 20} = 0{,}66$$

OBSERVATION XIX

Jument, 6 ans, à M. D..., à L...

Son muleton a succombé, en 1948, à l'ictère.

En 1949, l'exploration de ses fonctions hépatiques ne révèle rien d'anormal.

	PAR LITRE
Glucose	0 gr. 95
Polypeptides	18,12 mmgr.
Urée	0 gr. 25

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 78}{1 \text{ gr.}} = 0{,}78$$

OBSERVATION XX

Jument Valaberne, 8 ans, à M. D..., à T...

Cette jument, pur-sang, a donné, en 1947, un poulain ictérique. Elle présente assez souvent des alternatives de constipation et de diarrhée. Ses crottins sont ordinairement décolorés. Ses muqueuses sont sub-ictériques.

En 1948, l'analyse de son sang montre :

	PAR LITRE
Bilirubine	18 mmgr.
Polypeptides	47,8 mmgr.
Urée	0 gr. 27

L'insuffisance hépatique, déjà suspectée cliniquement, est confirmée par les dosages effectués au laboratoire.

Notons que les dosages ont été effectués un mois après l'accouchement.

OBSERVATION XXI

Jument, 5 ans, à M. B..., à R...

En 1948, son mulet meurt ictérique.

L'insuffisance hépatique de la jument, soupçonnée en raison de la fréquence de la constipation chez l'animal, de ses crottins décolorés et de la teinte ictérique des muqueuses, est confirmée par les examens de laboratoire.

	PAR LITRE
Polypeptides	42 mmgr.
Urée	0 gr. 30

$$\frac{\text{Cholestérol estérifié}}{\text{Cholestérol total}} = \frac{0 \text{ gr. } 70}{1 \text{ gr. } 20} = 0{,}58$$

Cette analyse a été faite quinze jours après la mise-bas.

OBSERVATIONS XXII à XXX

L'exploration des fonctions hépatiques a été faite comme précédemment chez huit autres juments ayant eu des produits ictériques.

Nous n'avons rien relevé d'anormal.

V. CONCLUSIONS

Nous avons donc exploré les fonctions hépatiques de trente juments « tachées » ou soupçonnées de l'être, mères d'hybrides ou de poulains.

Sur ce total, nous avons relevé seize cas d'insuffisance hépatique, plus ou moins grave.

Mais, nous objectera-t-on, c'est une bien étrange insuffisance hépatique que celle que décèle le seul laboratoire et qui ne se traduit par aucun symptôme objectif. A cette objection, nous répondons facilement par les faits suivants : nombre de juments — dans notre région, plus, peut-être que dans la région niortaise, où nous en avons aussi observé — ont présenté, soit des troubles gastro-intestinaux frustes, mais répétés (6 observations), soit des muqueuses ictériques (11 observations), soit les deux ordres de symptômes (6 observations).

Dans ce cas, la dyspepsie d'origine hépatique cadre parfaitement avec le tableau humoral identifié par les dosages des principales constantes sanguines. Au surplus, nombre d'hépatopathies chroniques et notamment les cirrhoses échappent le plus souvent, chez le cheval, aux habituels moyens d'investigation clinique et ne s'objectivent pas aucun symptôme : de nombreuses autopsies en font foi.

Une autre objection peut nous être opposée : Il existe des maladies de la gestation dont l'origine hépatique est certaine. Pourquoi l'insuffisance hépatique trouvée chez la jument « tachée », ne serait-elle pas en relation, elle aussi, avec l'état de gestation ?

Nous opposerons à ceci deux ordres de faits : Le sang de quatorze juments pleines, examinées par nous, n'a révélé aucune altération hépatique.

D'autre part, cinq juments (observations IV, VIII, XIII, XX, XXI), ont conservé cette insuffisance hépatique alors qu'elles n'étaient pas en état de gestation.

Ceci dit, devons-nous relier l'insuffisance hépatique de la mère à la maladie du nouveau-né ?

Peut-elle être une de ces déficiences susceptibles de provoquer la maladie, ou d'y contribuer ?

En provoquant les troubles du jeune par un mécanisme inconnu, ou encore en permettant la production d'anticorps « antiproduit », ou l'arrêt de leurs destruction, elle pourrait expliquer, simultanément, l'affection du muleton et celle du poulain. Elle éclaircirait les cas, rares il est vrai, où une même jument donne muletons et poulains atteints.

De même, des améliorations passagères ou fortuites de l'hépatopathie maternelle pourraient expliquer pourquoi et comment, tous les produits d'une jument « tachée » ne sont pas atteints.

Autant d'hypothèses qui demandent à être infirmées ou confirmées.

Un moyen simple — peut-être simpliste — s'offrait à nous pour vérifier l'importance de l'insuffisance hépatique de la jument : mettre en œuvre un traitement de l'hépatopathie et voir le comportement du jeune lorsque la jument est guérie. Si le muleton ou le poulain ne contracte pas la maladie, le rapport entre l'affection maternelle et celle du jeune pourrait être valablement établi.

Nous avons tenté ce traitement avec l'Acide Pantothénique. Les résultats font l'objet de la deuxième partie de notre travail.

DEUXIÈME PARTIE

ESSAIS DE TRAITEMENT
de l'Insuffisance hépatique des Juments "Tachées" par l'Acide Pantothénique

I. L'ACIDE PANTOTHÉNIQUE

L'acide pantothénique nous a paru, de par son action élective sur la cellule hépatique, susceptible d'être essayé dans le traitement de l'insuffisance hépatique de la jument « tachée ».

L'acide pantothénique est un des facteurs du complexe vitaminique B.

Etudions-le brièvement.

Historique.

L'individualisation de l'A. P. est due aux travaux anglo-saxons, et à l'Ecole Biochimique américaine. C'est en étudiant les facteurs de croissance de la levure que Williams et ses collaborateurs ont abouti à la mise en évidence de ce nouveau facteur; d'autre part, l'étude des carences alimentaires chez les animaux a permis l'identification d'un produit reconnu identique au facteur nécessaire à la croissance de la levure, après sa synthèse en 1939.

Découverte de l'A. P. en tant que facteur de croissance de la levure.

La découverte de l'A. P. trouve son origine dans les travaux entrepris par Wildiers au début du siècle sur la

culture de la levure. Il démontrait que la quantité mise en jeu dans l'ensemencement était déterminante pour l'avenir de la culture. Cette quantité empruntait à la culture-mère, avant la lettre, « une vitamine de croissance » dont la levure a besoin pour vivre et fermenter. Et l'auteur concluait en ces termes : « Voilà qu'il existe un noyau que la cellule de la levure ne sait pas faire. »

La substance responsable de ces phénomènes fût nommée bios. C'est en reprenant cette étude de l'action du bios sur la levure, que WILLIAMS a noté la présence dans ce complexe de croissance de la levure, d'un nouveau facteur, inconnu jusqu'alors. Il démontrait que ce nouveau principe s'individualisait par plusieurs caractères.

Seul, en effet, il répond aux tests suivants, considérés dans leur ensemble :

— Il stimule la croissance de la levure à de très faibles concentrations.

— Il apparaît comme indispensable à la multiplication continue de la levure.

— Ses effets sont plus apparents lorsqu'on a affaire à des levures jeunes et lorsqu'une multiplication étendue entre en jeu.

— Il stimule toutes les levures qui ont été soumises à l'examen.

Ce n'est que beaucoup plus tard que ce facteur fut individualisé au point de vue chimique et biologique.

Mais cette individualisation complète est l'aboutissement de la deuxième série de recherches que nous allons maintenant examiner.

Découverte de l'A. P. en tant que vitamine animale.

Il faudrait ici faire l'historique de la dislocation de la Vitamine B^2 mise en évidence par Osborne et Mendel en 1913 et individualisée en 1926 par Goldberger et Lillie.

La Vitamine B^2 a d'abord été considérée comme un facteur de croissance nécessaire aux poussins, au rat et à d'autres animaux de laboratoire.

Mais Sure, Smith et Kick (1932) constatent que l'apparition du syndrome pellagroïde du rat ne coïncide pas toujours avec l'arrêt de la croissance : ce qui laisse supposer deux carences dues à deux facteurs différents.

De la même façon, Ringrose, Norris et Henser (1931) déterminent chez le poulet, avec une nourriture déficiente en Vitamine B^2, non seulement un arrêt de la croissance, mais aussi une dermatite spéciale que Elvehjem retrouvera d'ailleurs un peu plus tard.

En 1933, Kuhn et Gyorgyi isolent du blanc d'œuf, du lait et du foie des produits appelés flavines qui paraissent identiques à la Vitamine B^2. Mais ces flavines ne guérissent pas la dermite du poulet (Elvehjem et Koehn, 1934).

Il apparaît dès lors que la Vitamine B^2 trouvée dans la levure n'est pas un produit simple, mais un facteur complexe comprenant un facteur nécessaire à la croissance, un deuxième à la prévention de la dermite du rat, et un troisième à la prévention de celle du poulet.

En 1934, en Californie et dans le Wisconsin, on trouve le facteur antidermite du poulet dans le filtrat obtenu après traitements successifs des extraits de foie et de levure par la terre à foulon.

Le facteur fut alors dénommé « facteur filtrant » ou « facteur filtrat » du complexe B^4.

En 1935-1936, Jukes et Lepkowsky montrent que le « facteur filtrat » a sur la croissance du poulet une action très nette et proportionnelle à sa quantité.

En 1939 Elvehjem isole du « facteur filtrat » l'acide nicotinique qui jouit de propriétés vitaminiques certaines, mais qui ne guérit pas la dermite du poulet (Jukes et Lepkowsky).

D'autre part et parallèlement à ces travaux, de 1934 à 1936, R. Williams et ses collaborateurs mettent en évidence dans le « facteur filtrat » une autre substance que l'acide nicotinique et qu'ils appellent acide pantothénique ou facteur U.

Ce n'est d'ailleurs que plus tard que Williams identifiera ce facteur U à son facteur de croissance de la levure.

Mais en 1939, Wooley, Waisman et Elvehjem d'une part, Jukes d'autre part établissent que le « facteur filtrat » est identique à l'Acide Pantothénique de Williams.

Et, Jukes prévient la dermite du poulet en ajoutant à la ration déficiente un sel de cet acide, le pantothénate de Ca.

Enfin, en 1940, les laboratoires Merck et Williams annonçaient la synthèse de l'acide pantothénique.

Propriétés physiques.

L'A. P. est soluble dans l'eau en toutes proportions et insoluble dans les solvants organiques non miscibles à l'eau.

Il donne des sels cristallisant difficilement.

Il est adsorbable sur le charbon.

Il résiste assez bien à la chaleur et à l'oxydation; par contre, il est excessivement sensible aux variations du pH, ce qui limite les possibilités du traitement chimique.

Il est actif sur la lumière polarisée, KUHN, en Allemagne, a réussi à séparer par le sel de Chine l'A. P. synthétique en ses deux antipodes optiques. Il a constaté, d'après ses expériences sur la croissance du rat, que l'A. P. dextrogyre était au moins trente fois plus actif que l'A. P. lévogyre.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES.

L'A. P. est un acide de la β alanine :
$NH^2 - CH^2 - CH^2 - COOH$ qui unit son groupement $- NH^2$ à la fonction acide d'un acide butyrique substitué par deux fonctions alcool et deux groupements $- CH^2$. C'est un acide α, γ di hydroxy, $\beta\beta$, di méthyl butyrique. L'union des deux radicaux se fait très facilement *in vitro* et *in vivo*.

La formule développée est la suivante :

$CH^2OH - C(CH^3)^2 - CHOH - CO - NH - CH^2 - CH^2 - COOH$. La lactone correspondante est aussi souvent prise pour la vitamine elle-même.

Cette formule, découverte en même temps que la synthèse, nous permet de comprendre les propriétés chimiques particulières de ce corps et d'expliquer les difficultés qui ont considérablement gêné les chimistes lors de son individualisation.

L'absence de fonction azotée exclue l'emploi direct des réactifs précipitant les alcaloïdes. Mais il ne s'agit pas non

plus d'un corps carboxyle ni d'un corps réducteur ou identifiable par une réaction colorée.

Il possède un groupement acide libre, par lequel il peut s'unir facilement à des groupements basiques. Aussi, dans les organismes vivants, le trouve-t-on toujours combiné avec des protéïnes. Ces combinaisons, en général inactives, peuvent être décomposées par les enzymes protéolytiques qui libèrent sous sa forme active la vitamine elle-même.

SOURCES.

On remonte l'A. P. dans de nombreux tissus vivants mais, nous savons aussi en faire la synthèse.

Sources naturelles.

L'ubiquité du nouveau facteur vitaminique justifie le qualificatif de pantothénique, qui fut choisi par R. WILLIAMS.

Ses propriétés ont été retrouvées chez les Arthropodes, les Echinodermes, les Mollusques, les Vers, les Bactéries, les Champignons, les Algues et divers végétaux supérieurs.

On a dosé la teneur de différents aliments en A. P. Les meilleures sources sont, de loin et par ordre décroissant : la levure de bière, le foie des mammifères, le jaune d'œuf et le petit lait.

Bien que privilégié, le foie ne contient que 180 γ de principe actif pour un gramme de matière sèche. Le jaune d'œuf en contient 125. Parmi les céréales, la source la plus riche est de loin le son de riz, qui n'en contient que 22 γ pour un gramme.

Les aliments les plus pauvres sont la caséïne commerciale et la farine de poisson.

Biogenèse.

La biogenèse du corps fut étudiée par KUHN et WILLAMS en 1942. Selon ces auteurs, l'élaboration de l'A. P. dans les plantes ainsi que dans quelques micro-organismes capables d'en effectuer la synthèse, trouverait sa source dans deux amino-acides, l'un porteur d'un groupe isopropyle, l'autre d'une fonction aminée en β par rapport au carboxyle. Ces précurseurs pourraient être la valine ou l'acide aspartique ou l'acide vallyl-aspartique.

On peut imaginer à partir de ces molécules des transformations intermédiaires participant au métabolisme normal. La désamination oxydante qui intervient dans plusieurs réactions biochimiques conduira de la valine à l'acide diméthyl-pyruvique ,puis, après condensation avec le formol, à l'acide α céto $\beta\beta$ di-méthyl γ hydroxy-butyrique. Cet acide anhydrisé conduit à la lactone cétonique, puis par hydrogénation à la lactone : α hydroxy-$\beta\beta$-diméthyl-γ-butyro-lactone.

On sait, d'autre part, que la β alanine existe à l'état naturel et qu'elle peut être considérée comme un produit de décarboxylation de l'acide aspartique.

Ainsi, selon ce mécanisme, la genèse de l'A. P. pourrait prendre place dans les phénomènes de dégradation ou d'édification des protéïnes.

Isolement.

Les travaux d'isolement de l'A. P. de ses sources naturelles, étant donné les propriétés chimiques du corps, sont

très laborieux. Un avantage majeur, le seul qui permette tout de même d'enrichir les préparations est de pouvoir recourir à des adsorptions massives sur la terre à foulon.

L'A. P. n'est pas retenu par le corps adsorbant d'où le nom de « facteur filtrat » qui lui fut attribué autrefois.

La meilleure préparation d'A. P. naturel semble avoir été réalisée par WILLIAMS, en 1938.

De la pulpe de foie est autolysée vingt-quatre heures à 37° en présence d'eau et de benzène; après coagulation par la chaleur, on exprime le jus et l'on procède à l'adsorption sur terre à foulon. Le filtrat est traité par un excès de charbon Norite qui fixe l'acide. Après des élutions sucessives à l'ammoniaque diluée, on retrouve environ la moitié du titrage initial de la préparation. L'A. P. est alors transformé en sel de brucine soluble dans le chloroforme. L'opération la plus laborieuse est le fractionnement des sels de brucine puis des sels de Ca.

A partir de 250 kilos de foie d'agneau frais, WILLIAMS a obtenu trois grammes de pantothénate de Ca brut, titrant environ 40 % de vitamine.

Malgré ses efforts considérables, WILLIAMS ne put obtenir de quantité convenable de substance active.

Synthèse.

Mais la synthèse fut réalisée par SITTLER et ses collaborateurs sous le patronage de WILLIAMS, en 1939.

Nous savons que la vitamine est l'acide α γ-di-hydroxy-$\beta\beta$-di-di-méthyl-butyrique, ou la lactone correspondante.

Plusieurs méthodes de synthèse sont actuellement connues, mais elles se ramènent à deux principales :

— Condensation de la lactone obtenue en 1904 par Glaser c'est-à-dire l'α, hydroxy $\beta\beta$ di méthyl-γ-butyrolactone avec la β alanine.

Ceci est obtenu de diverses façons. D'après Velluz et Joly, la condensation directe de la lactone avec la β alanine en présence de méthylate de sodium, conduit aisément à un rendement quatitatif.

— Hydrogénation catalytique sous pression de l'ester méthylique ou éthylique de l'acide α nitro-propionique en présence de la lactone.

Propriétés biologiques.

Les propriétés biologiques de l'acide pantothénique sont nombreuses et très importantes. Mais sa découverte trop récente, nous conduit à ne considérer que les recherches effectuées à ce jour, et qui sont loin d'être terminées.

Les expériences et les recherches orientées sur ce nouvau facteur ont surtout porté sur la poule, le rat, le porc et l'homme.

A notre connaissance, il n'existe que peu ou pas de recherches sur les autres animaux domestiques ou de laboratoire.

Cependant, des quantités appréciables d'acide pantothénique ont été trouvées dans les estomacs des Ruminants, ce qui laisserait supposer que ce corps n'est pas pour eux une vitamine au sens strict de la définition de ce terme.

Nous étudierons ces actions biologiques en nous rapportant aux expériences entreprises grâce aux régimes carencés et dont les troubles rétrocèdent lorsqu'on administre la vitamine.

Nous noterons aussi les quelques expériences thérapeutiques déduites de l'observation des symptômes de carence.

L'acide pantothénique possède des propriétés lui permettant d'intervenir :

— Dans la croissance des micro-organismes des animaux et des végétaux;

— Dans l'intégrité de leurs revêtement cutané et de leurs muqueuses;

— Dans l'intégrité de leur système nerveux;

— Dans les humeurs de l'organisme;

— Et enfin dans la protection de la cellule hépatique.

a) *Action sur la croissance.*

1. Micro-organismes.

W. Richards a étudié l'action de l'acide pantothénique sur une race pure de *Saccharomyces cerevisiæ* possédant une croissance régulière. L'augmentation de croissance, à la concentration de 0 γ 5 par litre, put atteindre 176 %.

D'après Richards, l'effet stimulant doit être mesuré aux stades précoces de la multiplication. L'effet le plus net se manifesterait sur des ensemencements pratiqués avec des cellules âgées de sept jours. Dans tous les cas, le rendement final est peu modifié, et seule la vitesse de croissance est augmentée.

L'acide pantothénique ne stimule pas seulement le développement des levures. Il apparaît indispensable à la nutrition de toutes les bactéries productrices d'acide lactique ainsi qu'à certaines bacteries propioniques : *Bacillus lactis acidi, Lacto bacillus casei, Streptococcus lactis,*

Propionibactérium pentosaceum. Diverses souches de bacilles diphtériques et de Streptocoques hémolytiques, exigent de l'acide pantothénique dans leur milieu de culture.

2. Animaux.

Jukes nourrit des poulets avec une ration spéciale chauffée 36 heures à 120° en chaleur sèche enrichie ensuite de toutes les vitamines connues. Après quatre jours de ce régime, la croissance était fortement ralentie, ou même arrêtée. Il apparaissait une dermatite caractérisée par la présence de croûtes autour du bec et de gerçures sur les pattes. Les animaux mourraient rapidement avec des frissons bien que leurs cages soient maintenues à 38°. Or, ces poulets carencés depuis trois à quatre semaines répondent en quelques jours à l'apport d'acide pantothénique par la guérison des lésions cutanées et une forte reprise de croissance.

D'autres expériences sur le chien (Schaeffer, Elvehjem) et le rat (Pfaltz) démontrent le rôle indispensable joué par l'acide pantothénique dans la croissance de ces animaux.

3. Quant à l'action de croissance de la Vitamine sur les plantes vertes, on ne sait pas encore s'il s'agit d'une action stimulante ou d'un facteur indispensable. La croissance nettement accélérée des légumineuses par le Pantothénate de Ca est rendue patente par la formation de plantes plus grandes et plus lourdes qui possèdent de plus, une teneur en Azote plus grande que normalement. De cette constatation, on déduit aussi des rapports certains entre l'acide pantothénique et le métabolisme hydro carboné des légumineuses.

b) *Action sur le revêtement.*

Nous distinguerons une action sur la peau, une action sur les productions cutanées, une action sur les muqueuses.

Action sur la peau.

Chez le poulet, nous avons déjà vu que, par un régime carencé, JUKES déterminait une dermatite caractérisée par la présence de croûtes autour du bec et de gerçures sur les pattes.

Chez le rat, JURGENS et PFALTZ étudiant l'avitaminose ont déterminé des lésions cutanées (acrodynie) avec dépigmentation des régions noires.

Chez l'homme, l'acide pantothénique agit très favorablement de façon locale dans les troubles cutanés.

Divers auteurs (LEDER, FIELD, GREEN, WILKINSON) l'ont utilisé sous forme d'onguent dans le traitement de brûlures étendues, de phlegmons, d'ulcères variqueux.

Pour STANGL; il joue un grand rôle dans la stimulation et la réparation des tissus blessés et infectés.

Action sur les productions cutanées.

Dans une note publiée à l'Académie des Sciences, en 1930, BAKKE, ASCHEHONG, ZBINDEL annonçaient avoir provoqué chez le rat noir un grisonnement argenté des poils à l'aide d'une ration constituée par du germe de blé deshuilé. Cette achromotrichie est différente de la décoloration observée chez l'animal anémique: elle rétrocède d'ailleurs par un apport de blé entier dans la ration.

On a provoqué depuis cette achromotrichie chez d'au-

tres espèces : le cobaye, le chien, le renard et même la poule dont les plumes blanchissent.

En 1942 Schwarz démontrait que les troubles de pigmentation étaient bien liés à l'avitaminose pantothénique et guérissaient par apport de la vitamine.

Le nom de vitamine anti-cheveux-gris (anti grey hair factor), ou mieux de vitamine anticanitique lui a été attribué.

Chez le porc l'avitaminose entraîne une rudesse et une chute de poils (Hughes).

Chez l'homme, Stangl a montré l'influence favorable de l'acide patothénique sur les affections du cuir chevelu. Il a obtenu de bons résultats dans les altérations de la chevelure (grisonnement précoce, formation exagérée de pellicules, chute des cheveux).

Les cheveux ternes et cassants recouvrent leur fraîcheur naturelle, leur couleur et leur élasticité; leur croissance est stimulée et, lorsque le follicule pileux et la racine sont encore présents, la repousse des cheveux a lieu. Maintes alopécies ont pu être guéries. La repigmentation des cheveux gris est remarquable.

Glanzman et Meier signalent les bons effets de l'acide pantothénique dans les pelades myxœdémateuses, notamment en asociation avec l'extrait thyroïdien.

Zell et Hagermann affirment l'efficacité de ce produit contre les alopécies, et uniquement en lotions.

Agadjanian n'est pas aussi affirmatif, mais il estime que le facteur vasculaire E devrait être associé au traitement.

Action sur les muqueuses.

Muqueuse bronchique.

Pour JURGENS et PFALTZ, le symptôme le plus apparent de l'avitaminose chez le rat est constitué par des inflammations des organes de la respiration, telles que rhinite exsudative hémorragique, trachéïte, bronchite et broncho-pneumonie.

L'administration de l'acide à ces rats carencés améliore nettement ces inflammations, et l'examen histologique le confirme : les bronches des animaux sont débarrassées des produits de l'inflammation, l'épithélium régénéré, et on ne trouve plus d'infiltration leucocytaire péribronchique.

Chez l'homme, STANGL note cette action antiinflammatoire de la muqueuse respiratoire, comme particulièrement frappante et traite avec la vitamine rhinites aiguës ou chroniques, pharyngites, bronchites.

Etendant le champ de son expérimentation, il administre la vitamine en solution, *per os*, à des patients de divers âges atteints de bronchite post-grippale avec forte irritation tussigène et expectoration intense. Il a constaté soit une diminution sensible, soit la disparition des symptômes d'irritation, de la toux et de l'expectoration.

AGADJANIAN, enfin, croit que les inflammations des muqueuses respiratoires constituent l'indication majeure du produit en tant que médicament.

Muqueuse digestive.

D'après HUGHES, l'avitaminose pantothénique du porc est caractérisée par une anorexie, une diarrhée et une colite grave.

Jurgens et Pfaltz observent, dans l'avitaminose du rat, de l'atonie avec météorisme de l'estomac, du grêle, du cœcum et du colon.

Mais comme on observe aussi des lésions hépatiques, il est probable qu'il y a interaction foie-muqueuse digestive, aussi retrouverons-nous cette action lors de l'étude de l'action hépatique.

c) *Action sur le système nerveux.*

En 1945, Lecoq, Chauchard et M^me^ Mazoué ont montré que dans des conditions d'équilibre alimentaire satisfaisant, l'adénine et l'acide pantothénique se comportent au même titre que l'aneurine, la riboflavine et l'amide nicotinique, comme des facteurs indispensables à la correction des troubles neuro-musculaires de l'avitaminose B.

D'après Hughes, l'avitaminose du porc est marquée par des troubles nerveux : démarche anormale, chutes soudaines, faiblesse de l'arrière train, affaissement du dos.

Il faut donc ranger l'acide pantothénique dans les vitamines indispensables au système nerveux.

d) *Action sur les humeurs.*

D'après Delbarre, Chevrolle, Desgrey, l'acide pantothénique administré chez l'homme par voie intraveineuse détermine une augmentation très nette de la glycémie pouvant atteindre plus de 100 % chez le diabétique et 20 % chez l'homme normal.

Pour R. Jacquot, l'acide pantothénique déterminerait ou tout au moins influencerait la mise en réserve du glycogène hépatique.

D'après HUGHES, le sang du porc carencé présente une chute de Chlore plasmatique, et une élévation du pouvoir fixateur du sang pour l'acide carbonique.

En étudiant le sang des rats carencés, JURGENS et PFALTZ constatent les altérations suivantes : multiplication des érythrocytes et de l'hémoglobine, leucocytose avec neutrophilie, éosinophilopénie, monocytose.

Le nombre des thrombocytes est normal.

Ces expériences semblent devoir faire attribuer à l'acide pantothénique un rôle dans l'équilibre des humeurs de l'organisme.

e) *Action de protection sur la cellule hépatique.*

Nous souvenant de l'interaction foie-tractus-gastro-intestinal, nous étudierons :

— Les symptômes carentiels;

— Les lésions observées sur les cadavres ayant succombé à l'avitaminose;

— Les divers essais thérapeutiques;

— Enfin, le mode d'action de la vitamine sur le foie, établi par NONNENBRUCH et SUPPLÉE.

Symptômes de carence.

Chez les rats carencés en A. P. on constate au bout de huit semaines environ, entre autres troubles généraux des modifications importantes de la fonction digestive : inappétence, atonie avec météorisme gastrique et intestinal. D'ailleurs, ces symptômes rétrocèdent dès que l'on administre la vitamine.

Lésions anatomo-pathologiques.

Si l'avitaminose est poursuivie chez le rat, il meurt au bout de quatorze semaines environ.

L'étude anatomo-pathologique du foie de ces animaux signe les troubles digestifs qui ont été décrits.

On trouve, en effet, un foie présentant une lipoïdose diffuse avec début de modifications inflammatoires, la cellule hépatique présentant une dégénérescence granuleuse et une surcharge graisseuse importante.

D'autre part, d'après les travaux de GREILLY, on admet généralement l'existence d'un support histologique pour les désordres cliniques, même les plus frustes.

On rapporte donc l'insuffisance hépatique clinique à une insuffisance cellulaire du foie : On constate, en effet, régulièrement des modifications cellulaires plus ou moins importantes portant :

— Sur la diminution en glycogène de la cellule hépatique malade;

— Sur la dégénérescence granuleuse des mitochondries menant directement à la surcharge graisseuse.

Dans l'hépatite épidémique on observe les mêmes caractères anatomo-pathologiques.

Etant donné donc, l'identité des signes cliniques et surtout des modifications histologiques entre l'insuffisance hépatique et l'avitaminose pantothénique, il est judicieux d'essayer un emploi thérapeutique de la vitamine contre l'insuffisance hépatique.

Essais thérapeutiques.

Il est certain que l'acide pantothénique agit sur les troubles du tractus gastro-intestinal.

Stangl a pu, effectivement, tenir en échec et guérir des altérations hépatiques survenant au cours de gastro-entérites et se manifestant sous la forme d'ictère simple, par l'usage parentéral d'acide pantothénique. Des hépatites aiguës ou chroniques en partie avec ictère, en relation avec des troubles nutritifs ou des infections, ont été améliorées et guéries.

Il attire l'attention sur la thérapeutique de la protection du foie, proposée par Nonnenbruch, à l'aide de l'acide pantothénique, spécialement dans le cas de gastro-entérite.

Pour Agadjanian, la vitamine agit dans les divers troubles hépatiques : ictère, insuffisance hépatique notamment. Il semble logique, dit-il, de l'administrer dans les cirrhoses. Mais pour que son action soit plus efficace, il faudrait l'associer à d'autres facteurs.

C'est ainsi que associé à la choline et à la vitamine B par exemple, il rend des services inespérés dans les ictères catarrhaux traînants.

Mode d'action de la vitamine sur le foie.

Nonnenbruch a étudié les améliorations apportées, au foie humain malade, par le panthénol, alcool dérivé directement de l'acide pantothénique et qui donne facilement naissance dans le corps au principe actif.

Supplée et ses collaborateurs ont étudié le mode d'ac-

tion du panthénol sur la cellule hépatique malade dans l'ensemble des insuffisances hépatiques.

Ils nous ont enseigné que le panthénol agit :

1° Directement par sa fonction indéniable sur le métabolisme des glucides, d'où son intérêt de stimulant de la fonction glycogénique du foie. Or, GREILLY a montré que l'amélioration directe de l'une des fonctions du foie (glycogénique par exemple) agissait toujours indirectement sur les autres fonctions;

2° Directement également en fortifiant la cellule, en exaltant ses moyens de défense, comme il le fait pour toutes les cellules de l'organisme et toutes les cellules vivantes en général;

3° Enfin, indirectement, car il augmente la teneur du foie, en vitamine B^2 (lactoflavine), en empêche la destruction et on connaît la participation importante de ce principe vitaminique aux phénomènes d'oxydo-réduction et par conséquent à la régularisation du métabolisme des glucides, des lipides et des protides.

Nous croyons donc que l'action hépatique de l'acide pantothénique est bien démontrée.

Du même coup se trouve justifiée son introduction dans le traitement de l'insuffisance hépatique.

f) *Mécanisme physiologique de l'action vitaminique.*

WILLIAMS pense que l'acide pantothénique est le coenzyme d'un système enzymatique essentiel dans le catabolisme glucidique. Il participerait aussi à une action diastasique comme les vitamines B^1, B^2, B^6, PP.

Dorfman pense que cette action serait une oxydation de l'acide pyruvique. Ce ne serait, en tout cas, pas une action unique, car l'acide pantothénique est aussi indispensable aux organismes pour lesquels l'acide lactique est un terme final du métabolisme et qui n'ont pas besoin d'un enzyme métabolisant l'acide pyruvique.

La notion d'une antivitamine se susbtituant à une vitamine dans un système fermentaire, renforce le caractère de coenzyme de cette vitamine. Or, on sait que l'acide sulfo-pantothénique est une antivitamine pour le facteur de Williams.

Pour Agadjanian, il joue un rôle dans les phénomènes complexes d'oxydo-réduction, hydrogénation et carboxylation.

Des recherches récentes précisent que de pair avec la lactoflavine, il amende le métabolisme protido-glucidique hépatique.

Pour Stangl, le mécanisme d'action est bien obscur bien qu'il soit avéré que cette substance est une partie constitutive d'un ferment qui régularise les processus d'acétylation au sein de l'organisme.

On le voit, le problème n'a pas encore reçu de solution certaine.

II. OBSERVATIONS

Pour traiter l'insuffisance hépatique des juments « tachées », nous avons utilisé l'A. P. sous forme de Bépanthène « Roche ».

Le panthénol, constituant du Bépanthène « Roche » est l'alcool correspondant à l'A. P.

Ce panthénol est transformé dans l'organisme en A. P. et se montre encore plus actif du fait qu'il est résorbé plus rapidement et plus complètement que l'A. P. lui-même. Après de nombreux tâtonnements, nous avons utilisé la posologie suivante en instaurant un traitement de dix jours, que nous diviserons en jours pairs et jours impairs.

Les jours pairs, il a été injecté sous la peau ou dans la veine, un gramme de produit actif (soit deux ampoules de 5 cc^3 de Bépanthène Forte « Roche »).

Les jours impairs, il a été administré, *per os*, en comprimés, 0 gr. 50 de produit actif (soit 20 comprimés à 0 gr. 025).

Quelques juments ont été traitées uniquement *per os* aux doses journalières de un gramme de produit actif. Ce traitement a été effectué environ deux mois avant l'accouchement.

Nous reprendrons, parmi les observations précédentes, celles chez qui nous avons pu entreprendre le traitement. Pour plus de clarté, nous rappellerons la composition sanguine avant traitement.

OBSERVATION I

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
	—	—
Bilirubine.	19 mmgr.	11 mmgr.
Glucose.	0 gr. 70	0 gr. 85
Polypeptides.	37 mmgr.	22 mmgr.
Urée.	0 gr. 40	0 gr. 35
Cholestérol.	0 gr. 40	0 gr. 55

L'insuffisance hépatique était donc jugulée. La muqueuse oculaire est plus claire. La jument accouche le 30 mars 1948 d'un poulain en bonne santé, qui n'a pas contracté la maladie.

OBSERVATION II

En 1948 :

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
	—	—
Bilirubine.	23 mmgr.	17 mmgr.
Glucose.	0 gr. 80	0 gr. 85
Polypeptides.	41 mmgr.	31 mmgr.
Urée.	0 gr. 35	0 gr. 35
Cholestérol.	0 gr. 35	0 gr. 40

L'insuffisance hépatique est améliorée, mais n'est pas complètement guérie.

La jument accouche le 26 mars 1948, d'une mule sub-ictérique qui retient son méconium. Purgée, elle survit.

En 1949 :

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
	—	—
Bilirubine.	14 mmgr.	9 mmgr.
Polypeptides.	34 mmgr.	23 mmgr.
Urée.	0 gr. 37	0 gr. 30
Cholestérol estérifié	0 gr. 60	0 gr. 80
——————— = ——— =	0,60	——— = 0,80
Cholestérol total	1 gr.	1 gr.

La jument est guérie de son insuffisance hépatique. Sa muqueuse est plus claire, son tractus intestinal régulier. Elle accouche le 20 mai d'une mule qui ne contracte pas la maladie.

OBSERVATION III

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
	—	—
Bilirubine.	21 mmgr.	8 mmgr.
Glucose.	1 gr. 10	0 gr. 95
Polypeptides.	42 mmgr.	21 mmgr.
Urée.	0 gr. 37	0 gr. 30
Cholestérol.	1 gr. 90	1 gr. 60

La jument est guérie. Sa muqueuse oculaire recouvre une teinte rosée normale.

Elle met au monde un mulet normal.

OBSERVATION V

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
Glucose.	1 gr. 30	1 gr. 05
Polypeptides.	38 mmgr.	27 mmgr.
Urée.	0 gr. 35	0 gr. 20
Cholestérol estérifié / Cholestérol total	0 gr. 45 / 0 gr. 80 = 0,56	0 gr. 65 / 0 gr. 90 = 0,70

Il subsiste une légère hyperpolypeptidémie.

La muqueuse oculaire demeure sub-ictérique.

La jument met bas le 22 février 1949. Le poulain est faible, ne cherche pas à têter, se tient difficilement.

Le 23 février, il tête un peu, semble se tenir plus facilement.

Le 24 février, il meurt, ses muqueuses ne présentent pas d'ictère, mais marquent l'anémie.

OBSERVATION VI

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
Glucose.	1 gr. 10	0 gr. 80
Polypeptides.	37,3 mmgr.	17 mmgr.
Urée.	0 gr. 32	0 gr. 30
Cholestérol estérifié / Cholestérol total	0 gr. 30 / 0 gr. 60 = 0,50	0 gr. 70 / 0 gr. 90 = 0,77

L'insuffisance hépatique de la jument a disparu.

La muqueuse s'est éclaircie.

Elle met bas le 20 mai. Son produit n'a pas contracté la maladie.

OBSERVATION VII

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
Glucose	0 gr. 90	1 gr.
Polypeptides	27 mmgr.	22 mmgr.
Urée	0 gr. 30	0 gr. 27
Cholestérol estérifié / Cholestérol total	0 gr. 30 / 0 gr. 50 = 0,60	0 gr. 40 / 0 gr. 60 = 0,66

La polypeptidémie est revenue à la normale, mais le rapport des cholestérols demeure un peu faible.

La jument accouche le 15 mai d'un mulet qui demeure en bonne santé.

OBSERVATION XI

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
Polypeptides	37,20 mmgr.	25,7 mmgr.
Urée	0 gr. 22	0 gr. 20
Cholestérol estérifié / Cholestérol total	0 gr. 55 / 1 gr. = 0,55	0 gr. 60 / 0 gr. 90 = 0,66

Il subsiste une légère hyperpolypeptidémie, mais l'amélioration est sensible.

La jument accouche d'une mule qui ne contracte pas la maladie.

OBSERVATION XV

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
Glucose.	1 gr. 20	1 gr.
Polypeptides.	37 mmgr.	21 mmgr.
Urée.	0 gr. 40	0 gr. 30
Cholestérol estérifié / Cholestérol total	0 gr. 27 / 0 gr. 40 = 0,67	0 gr. 70 / 0 gr. 90 = 0,77

La muqueuse oculaire s'est éclaircie. L'amélioration est nette.

Elle accouche d'un mulet qui demeure bien portant.

OBSERVATION XVI

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
Glucose.	1 gr. 20	0 gr. 90
Polypeptides.	39 mmgr.	22 mmgr.
Urée.	0 gr. 20	0 gr. 20
Cholestérol estérifié / Cholestérol total	0 gr. 65 / 1 gr. 10 = 0,50	0 gr. 65 / 0 gr. 90 = 0,70

Les fonctions hépatiques de la jument sont redevenues normales, mais elle avorte accidentellement au cours du traitement.

OBSERVATION XX

	AVANT TRAITEMENT	APRÈS TRAITEMENT
	—	—
Polypeptides.	47,8 mmgr.	24 mmgr.
Urée.	0 gr. 27	0 gr. 25

Le transit gastro-intestinal est devenu normal. La muqueuse oculaire est rosée. La jument est donc bien guérie de son insuffisance hépatique.

Elle accouche d'un poulain normal.

III. CONCLUSIONS

En conclusion, nous devons souligner les bons résultats obtenus dans le traitement de l'insuffisance hépatique par l'acide pantothénique.

En effet, sur onze traitements, nous avons obtenu sept guérisons et cinq améliorations.

De plus, nous avons observé que les produits de ces juments « tachées » dont l'insuffisance hépatique était jugulée, n'ont pas présenté la maladie attendue ou sous des symptômes si frustes qu'ils n'ont pas entraîné d'issue défavorable.

Signalons encore qu'une jument améliorée, mais non guérie (observation V) a mis-bas un poulain qui succomba après un laps de temps anormalement long de trois jours, en présentant, non de l'ictère, mais une simple anémie. Une autre jument a accidentellement avorté.

Sans conclure de quelques observations à la généralité des cas, il serait intéressant d'expérimenter largement l'acide pantothénique dans la prophylaxie de l'ictère des Solipèdes nouveau-nés.

Ce sera, nous l'espérons, notre tâche de demain.

CONCLUSIONS

1° Bien que la théorie de Caroli et Bessis et de Saint-Martin (iso-immunisation) soit de toutes les hypothèses émises, à la fois la plus séduisante et la plus conforme aux faits cliniques, il faut reconnaître qu'il n'existe pas, actuellement, de théorie étio-pathogénique de l'Ictère du Solipède nouveau-né répondant à toutes les questions posées par l'étude de cette curieuse maladie;

2° L'étude critique de toutes ces théories laisse même supposer l'existence, non *d'un* ictère du Solipède nouveau-né, mais de syndromes ictériques ressortissant à des causes variées;

3° Parmi ces causes, il convient peut-être de faire une place, si petite soit-elle, à l'insuffisance hépatique de la jument. En effet, un certain nombre de juments, mères de produits malades, en sont atteintes sans qu'on puisse cliniquement toujours déceler une hépatopathie probablement chronique avec ou sans trouble gastro-intestinal, avec ou sans ictère;

4° Cette insuffisance hépatique ne résiste généralement pas à un traitement par l'acide pantothénique;

5° Cette insuffisance hépatique est-elle en relation avec la maladie du nouveau-né ? Sans conclure de façon formelle, il faut reconnaître que sa disparition semble empêcher le produit de contracter la maladie:

6° Il nous paraît souhaitable :

a) De rechercher systématiquement cette insuffisance hépatique chez les juments « tachées » et de la traiter, en particulier, par l'acide pantothénique;

b) De réserver l'exsanguino-transfusion aux produits des juments qui ne la présentent pas ou qui auraient été rebelles au traitement préconisé;

c) D'établir, enfin, une épidémiologie et une symptomatologie correctes de la maladie sous le vocable d' « Ictère hémolytique du Solipède nouveau-né »;

d) D'entreprendre, en partant des hypothèses modernes, d'autres recherches tendant à les confirmer ou à les infirmer.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire rapporteur :*
E. DARRASPEN.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire :*
P. PONS.

Vu : *Le Président de la Thèse :*
TAPIE.

Vu : *Le Doyen :*
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer.
Toulouse, le 11 juillet 1949.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université :
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

PREMIÈRE PARTIE

BERTHELON et MEYNARD. — *Revue de Médecine Vétérinaire*, mars 1949.

BRION. — *Revue de Pathologie comparée*, septembre et octobre 1947.

BRION. — *Revue de Médecine Vétérinaire*, mai 1949.

BRUNER (D. W.), HULL (F. E.), EDWARDS (P. R.), DOLL (E. R.). — *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 1948, 112-140.

BRUNER, HULL, DOLL. — *American Journal of Veterinary Res*, 1948, 9-237.

BRUNER, EDWARDS, DOLL. — The Cornell Veterinarian, 1948, 38-363.

CAROLI et BESSIS. — Compte rendu Académie des Sciences, 24 mars 1947.

CAROLI et BESSIS. — Compte rendu à la Société de Biologie, 26 avril 1947.

CAROLI. — *Revue de Pathologie comparée*, février 1949.

DARRASPEN et GODFRAIN. — *Revue de Médecine Vétérinaire*, juin 1947.

EMANGEARD. — « Variations du rapport » « Cholestérol estérifié : Cholestérol total », « sérique chez le chien ». *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse 1948.

GAUCHOT. — « De l'étiologie et du traitement de l'Ictère infectieux du muleton. » *Thèse Doct. Vét.*, Lyon 1936.

GILPÉREZ GARCIA. — « La hematuria de los muletos recien nacidos » dans une monographie publié par les « Ediciones Noticias Neosan » Calle de Bailen num 18, Barcelona.

GUTTIEREZ ACEBES. — « Sobre la hematuria de los muletos recien nacidos » dans la monographie Neosan.

HURTADO DE MENDOZA y FREIJOMIL. — « Hematuria de los muletos recien nacidos » dans la monographie Neosan.

LOEPER. — *Revue du Foie*, 1946, 5-285.

PUGET (E.). — *Revue de Médecine Vétérinaire*, nov. 1948.

SABORIT DE LA FUENTE. — « Contribución al estudio de la hematuria de los muletos recien nacidos » dans la monographie Neosan.

SAINT-MARTIN (A.). — *Revue de Médecine Vétér.*, mars 1948.

SAINT-MARTIN (J.). — « Contribution à l'étude de l'Ictère du muleton ». *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse 1933.

TERRE. — « L'iso-immunisation et l'Ictère grave du muleton. » *Thèse Doct. Vét.*, Toulouse 1948.

VILANOVA PALLEROLA. — « La hematuria de los muletos recien nacidos » dans la monographie Neosan.

DEUXIÈME PARTIE

AGADJANIAN (N). — *Bulletin de l'Union des Médecins Arméniens*, janvier 1949.

BESANÇON (J.). — *Journal de Médecine et Chirurgie pratiques*, janvier 1943.

BLAU (S.). — *Vichy Médical*, février 1947.

JACQUOT (R.). — *La Presse Médicale*, 13 février 1943.

JURGENS et PFALTZ. — *Zeitschrift für Vitaminforschung*, vol, 14, fasc. 3, 1944.

LECOQ. — *La Presse Médicale*, 28 août 1948.

STANGL. — Praxis, n° 14, 8 avril 1948.

VALDIGUIÉ (P.) — *Toulouse Médical*, mai 1947.

VELLUZ (L). — *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, n^os 1, 3, 1945.

VUILLAUME (R.). — *Recueil de Médecine Vétérinaire*, décembre 1943.

WILLI RUDOLPH (D^r). — Frankfurter Beitung, 15 nov. 1939.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT PROPOS. 7

INTRODUCTION. 9

PREMIÈRE PARTIE

Etio-pathogénie de l'Ictère du Solipède nouveau-né. 11

Historique. 13

Etude critique. 23

L'insuffisance hépatique de la jument tachée. 45

Observations. 50

Conclusions. 62

DEUXIÈME PARTIE

Essai de traitement de l'insuffisance hépatique des juments tachées par l'A. P. 65

L'acide pantothénique. 67

Historique. 67

Propriétés physiques. 70

Propriétés chimiques. 71

Sources. 72

Propriétés biologiques. 75

Mécanisme de l'action vitaminique. 85

Observations. 87

Conclusions. 94

CONCLUSIONS. 95

BIBLIOGRAPHIE. 97